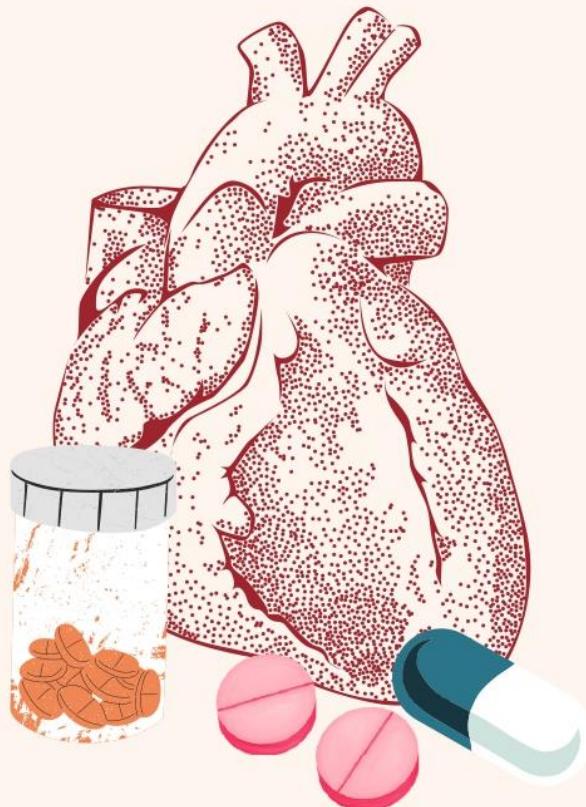


FARMAKOTERAPI

Pada Gagal Jantung



Kelompok Kerja Gagal Jantung dan
Penyakit Kardiometabolik
Perhimpunan Dokter Kardiovaskuler Indonesia

Farmakoterapi pada Gagal Jantung

Kelompok Kerja Gagal Jantung dan
Penyakit Kardiometabolik
Perhimpunan Dokter Kardiovaskuler Indonesia



Farmakoterapi pada Gagal Jantung

Penulis: Bambang Budi Siswanto; Rarsari Soerarso Pratikno; Andika Rizki Lubis; Agnes Dinar Putrinarita; Anggia Chairuddin Lubis; Triwedya Indradewi; Paskariatne Probo Dewi; Yuke Sarastri; Edrian Zulkarnain; Habibie Arifianto; Nana Maya Suryana; Vebiona Kartini Prima Putri; Yogi Puji Rachmawan; Anggoro Budi Hartopo; I Nyoman Wiryawan; Silfi Pauline Sirait; Lia Valentina Astari; Hawani Sasmaya; Dian Yaniarti Hasanah; Lita Dwi Suryani; Wahyu Aditya Soedarsono; Irmizarifka; Siti Elkana Nauli; Leonardo Paskah Suciadi.

Editor: Bambang Budi Siswanto; Rarsari Soerarso; Hasanah Mumpuni; Siti Elkana Nauli; Paskariatne Probo Dewi; Hawani Sasmaya; Yogi Puji Rachmawan

ISBN : 978-623-09-2938-0

Desain Sampul dan Tata Letak:

Tika Reformatika Fuadi

Cetakan : April 2023

Ukuran : Unesco (15,5 X 23 cm)

Halaman : xxiv, 252 halaman

Penerbit :

PT. Scifintech Andrew Wijaya

Kerjasama :

Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Penyakit Kardiometabolik Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

Redaksi :

Jl. Mega Kuningan Barat No. 3

Kel. Kuningan Timur Kec Setia Budi

Kota Jakarta Selatan, DKI Jakarta

No. Hp : 087808498369

Email: andrewscifintech@gmail.com

Website: scifintech.com

Hak cipta 2023 @ Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Penyakit Kardiometabolik
Hak cipta dilindungi undang-undang, dilarang menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA SAMBUTAN KETUA POKJA GAGAL JANTUNG DAN KARDIOMETABOLIK

Assalamualaikum Wr. Wb.

Penanganan gagal jantung harus dilakukan secara dini, cepat dan tepat. Bukan hanya karena masalah gagal jantung sebagai perjalanan akhir penyakit jantung, namun karena tertundanya penanganan akan menjadi salah satu penyebab progresivitas penyakit dan mempengaruhi perjalanan kisah penderitanya. Meskipun saat ini banyak perkembangan pemahaman mengenai patofisiologi gagal jantung dan terapi terbaru, perjalanan memperbaiki tatalaksana gagal jantung masih terus berlanjut.

Terapi medikamentosa merupakan penanganan utama dan penting pada penatalaksanaan gagal jantung dan strategi pengobatan yang baru akan terus dikembangkan untuk mendapatkan “keutuhan” proses reversibilitas gagal jantung sehingga dapat mencegah kematian dan komplikasi.

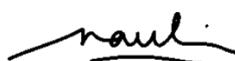
Tulisan tentang "**Farmakoterapi pada Gagal Jantung**" ini, memberikan gambaran dan pencerahan komprehensif terapi medikamentosa yang tepat dan mutakhir pada gagal jantung. Tulisan ini mengulas kelas obat utama yang digunakan, membahas prinsip terapi, serta bukti klinis yang mendukung penggunaan berbagai agen farmakologis.

Kami berharap buku ini dapat menjadi pegangan tenaga kesehatan yang terlibat dalam perawatan gagal jantung dengan tujuan memberikan pemahaman dan pengetahuan mengenai tatalaksana dan pemilihan terapi medikamentosa gagal jantung, serta membantu pemilihan pengobatan yang tepat kepada setiap pasiennya.

Akhir kata, kami sampaikan penghargaan dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada para penulis atas dedikasi mereka dalam proses penyusunan buku sehingga buku ini dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya.

Wassalamua'alaikum Wr. Wb.

Jakarta, Maret 2023



dr. Siti Elkana Nauli, SPJP(K), FIHA, FAsCC, FHFA

KATA SAMBUTAN KETUA PP PERKI

Assalamualaikum Wr. Wb.

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, maka buku **"Farmakoterapi pada Gagal Jantung"** yang disusun oleh Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Penyakit Kardiometabolik Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia ini dapat terselesaikan dengan baik.

Kami berharap buku ini dapat dipergunakan sebagai pegangan Sejawat dalam menambah dan memperdalam pengetahuan khususnya mengenai terapi medikamentosa yang digunakan dalam tatalaksana gagal jantung, sehingga dapat membantu memberikan pelayanan Kesehatan Jantung dan Pembuluh Darah yang terbaik bagi pasien di rumah sakit dan fasilitas-fasilitas pelayanan kesehatan di seluruh Indonesia.

Kami sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penyusun buku yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan keahliannya sehingga buku ini dapat diterbitkan.

Sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi kardiovaskular, buku ini akan selalu dievaluasi dan disempurnakan agar dapat dipergunakan oleh seluruh tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan yang terbaik dan berkualitas.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'laikum Wr. Wb.



dr. Radityo Prakoso, SpJP(K), FIHA, FAPSIC, FAsCC, FESC, FACC
Ketua Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

DAFTAR KONTRIBUTOR

Agnes Dinar P., dr., SpJP, FIHA RS SOEROJO MAGELANG	Edrian Zulkarnain, dr., SpJP(K), FIHA RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
Andika Rizki Lubis, dr. SpJP, FIHA RSUD TARAKAN JAKARTA	Habibie Arifianto, Dr., dr., M.Kes, SpJP(K), FIHA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET
Anggia Chairuddin Lubis, dr., M.Ked (Cardio), SpJP(K), FIHA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA RSUP H. ADAM MALIK MEDAN	UNIVERSITAS SUMATERA UTARA RSUP H. ADAM MALIK MEDAN Hasanah Mumpuni, dr. M.Sc, SpPD, SpJP(K), FIHA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA
Anggoro Budi Hartopo, dr., M.Sc, PhD, SpPD, SpJP(K), FIHA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA	Hasanah Mumpuni, dr. M.Sc, SpPD, SpJP(K), FIHA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS GADJAH MADA RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA
Bambang Budi S, Prof., Dr., dr. SpJP(K), FIHA, FISHR, FAsCC, FAPSC, FESC, FACC FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA PUSAT JANTUNG NASIONAL HARAPAN KITA JAKARTA	Hawani Sasmaya, dr., SpJP(K), FIHA, FHFA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN RSUP HASAN SADIKIN BANDUNG
Dian Yaniarti Hasanah, dr., SpJP(K), FIHA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA PUSAT JANTUNG NASIONAL HARAPAN KITA JAKARTA	I Nyoman Wiryawan, dr., SpJP(K), FIHA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA RSUP SANGLAH DENPASAR

Irnizarifka, dr., SpJP(K), FIHA, FAPSC, FAsCC, FHFA	Silfi Pauline Sirait, dr., SpJP, FIHA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET	RSUD TARAKAN JAKARTA
RS UNIVERSITAS SEBELAS MARET SOLO	Siti Elkana Nauli, dr., SpJP(K), FIHA, FAsCC, FHFA
	RSUD KABUPATEN TANGERANG
Leonardo Paskah Suciadi, dr., SpJP, FIHA, FESC	Triwedya Indra Dewi, dr., SpJP- KIC, FIHA
RS SILOAM KEBON JERUK JAKARTA	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN RSUP HASAN SADIKIN
Lia Valentina Astari, dr., SpJP, FIHA	Vebiona Kartini P. Putri, dr., SpJP, FIHA, FHFA
RSUD ARIFIN ACHMAD PEKANBARU	RS AWAL BROS SUDIRMAN PEKANBARU
Lita Dwi Suryani, dr., SpJP(K), FIHA	Wahyu Aditya, dr., SpJP(K), FIHA
RSUP FATMAWATI JAKARTA	RSPAD GATOT SOEBROTO JAKARTA
Nana Maya Suryana, dr., SpJP, FIHA	Yogi P. Rachmawan, dr., SpJP, FIHA, FAsCC
RSUP PERSAHABATAN JAKARTA	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SWADAYA GUNUNG JATI RS JANTUNG HASNA MEDIKA CIREBON
Paskariatne Probo Dewi, dr., SpJP(K), FIHA	Yuke Sarastri, dr., M.Ked (Cardio), SpJP, FIHA
RSPAD GATOT SOEBROTO JAKARTA	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA RSUP H. ADAM MALIK MEDAN
Rarsari Soerarso, dr., MARS, SpJP(K), FIHA, FHFA	
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERISTAS INDONESIA PUSAT JANTUNG NASIONAL HARAPAN KITA JAKARTA	

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
Farmakoterapi pada Gagal Jantung.....	ii
KATA SAMBUTAN KETUA POKJA GAGAL JANTUNG DAN KARDIOMETABOLIK	iv
KATA SAMBUTAN KETUA PP PERKI	v
DAFTAR KONTRIBUTOR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR TABEL.....	xx
BAGIAN 1 GAGAL JANTUNG: EPIDEMIOLOGI, DEFINISI, PATOFISIOLOGI, DAN PEDOMAN TATALAKSANA	1
1.1 Epidemiologi Gagal Jantung	1
1.2 Definisi Gagal Jantung	3
1.3 Patofisiologi Gagal Jantung	6
1.3.1 Patofisiologi Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Menurun (HFrEF).....	6
A. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS).....	7
B. Sistem Saraf Simpatis.....	9
C. Sistem Natriuretik	10
D. Sodium Glucose Co-Transporter 2 (<i>SGLT2</i>).....	12
1.3.2 Patofisiologi Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Terjaga (HFpEF).....	14
1.4 Pedoman Tatalaksana.....	17
1.4.1 Terapi non farmakologis	17
1.4.2 Terapi Farmakologis	18

a. Terapi Farmakologis HFrEF	18
b. Terapi Farmakologis HFmrEF dan HFpEF	21
Daftar Pustaka.....	22
	26
BAGIAN 2 PENGHAMBAT ENZIM PENGUBAH ANGIOTENSIN (ACE)	27
2.1 Mekanisme Kerja Enzim Pengubah Angiotensin.....	27
2.2 Farmakokinetik.....	31
2.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	33
2.4 Efek Samping dan Kontraindikasi.....	35
2.4.1 Batuk	36
2.4.2 Hipotensi	38
2.4.3 Gangguan ginjal	39
2.4.4 Gangguan elektrolit.....	39
2.4.5 Pertimbangan lainnya.....	42
2.4.6 Kontraindikasi.....	42
2.5 Studi Klinis.....	43
2.5.1 Penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) pada HFrEF	43
2.5.2 Penghambat enzim pengubah angiotensin pada HFpEF	48
2.5.3 Penghambat enzim pengubah angiotensin dalam mencegah gagal jantung	50
Daftar Pustaka.....	52
BAGIAN 3 PENGHAMBAT RESEPTOR ANGIOTENSIN (ARB)	55
3.1 Mekanisme Kerja Penghambat Reseptor Angiotensin.....	55

3.2	Farmakokinetik.....	57
3.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	59
3.4	Efek Samping dan Kontraindikasi.....	59
3.5	Studi Klinis.....	60
	Daftar Pustaka.....	63
	BAGIAN 4 PENGHAMBAT NEPRILYSIN DAN RESEPTOR ANGIOTENSIN (ARNI)	67
4.1	Mekanisme Kerja	67
4.1.1	Peran Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) dan <i>Peptida Natiuretik</i> (NPs) pada Gagal Jantung	67
4.1.2	Penghambatan Neprilysin	68
4.1.3	Penghambatan Neprilysin dan Reseptor Angiotensin	70
4.2	Farmakokinetik.....	72
4.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	73
4.4	Efek Samping dan Kontraindikasi.....	76
4.5	Studi Klinis.....	78
	Daftar Pustaka.....	84
	BAGIAN 5 PENYEKAT BETA	88
5.1	Mekanisme Kerja Penyekat Beta	88
5.1.1	Jenis penyekat beta	89
5.1.2	Komorbid dan pilihan penyekat beta ²⁻⁵	90
5.2	Farmakokinetik ^{1,3}	91
5.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	93
5.4	Efek Samping dan Kontraindikasi.....	94
5.5	Studi Klinis ⁷	95
	Daftar Pustaka.....	97

BAGIAN 6 ANTAGONIS RESEPTOR ALDOSTERON	98
6.1 Mekanisme Kerja Sistem renin-angiotensin-aldosteron ...	98
6.2 Farmakokinetik.....	100
6.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	101
6.4 Efek Samping dan Kontraindikasi.....	103
6.5 Studi Klinis.....	104
Daftar Pustaka.....	106
BAGIAN 7 PENGHAMBAT SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2i)	109
7.1 Mekanisme Kerja Sodium Glucose Co-Transporter 2	109
7.2 Farmakokinetik.....	113
a. Dapagliflozin.....	113
b. Empagliflozin.....	114
c. Canagliflozin.....	114
d. Sotagliflozin.....	115
7.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	115
a. Dapagliflozin.....	115
b. Empagliflozin.....	116
c. Canagliflozin.....	116
d. Sotagliflozin.....	116
7.4 Efek Samping dan Kontraindikasi.....	117
7.4.1 Efek samping	117
a. Infeksi saluran genital dan saluran kemih.....	118
b. Efek diuretik.....	118
c. Ketoasidosis diabetik	119
d. Efek hipoglikemia.....	120

e.	Risiko amputasi dan fraktur	121
f.	Penggunaan pada kondisi gangguan fungsi ginjal ...	122
7.4.2	Kontra indikasi.....	122
a.	Hipersensitifitas terhadap obat SGLT2i.....	122
b.	Diabetes tipe 1.....	123
c.	Hamil dan menyusui	124
d.	Gangguan ginjal dengan eGFR < 20 mL/mnt/1,73 m ² . ⁸	
	124
e.	Hipotensi simtomatik atau tekanan darah sistolik < 95 mmHg. ⁸	124
7.5	Studi Klinis.....	125
	Daftar Pustaka.....	131
	BAGIAN 8 DIURETIK	137
8.1	Furosemide	137
8.1.1	Mekanisme Kerja	137
8.1.2	Farmakokinetik	139
8.1.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	141
8.1.4	Efek Samping dan Kontraindikasi	143
8.1.5	Studi Klinis	145
8.2	Thiazide dan Diuretik Mirip-Thiazide	146
8.2.1	Mekanisme Kerja	147
8.2.2	Farmakokinetik	148
8.2.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	149
8.2.4	Studi Thiazide pada Gagal Jantung.....	153
8.3	Acetazolamide	153
8.3.1	Mekanisme Kerja	153

8.3.2	Farmakokinetik	154
a.	Absorbsi	154
b.	Distribusi.....	154
c.	Metabolisme.....	154
d.	Ekskresi.....	155
8.3.3	Jenis sediaan, Dosis, dan Interaksi.....	155
a.	Jenis sediaan.....	155
b.	Interaksi.....	155
8.3.4	Efek Samping dan Kontraindikasi	155
a.	Efek samping	155
b.	Kontraindikasi.....	155
8.3.5	Studi Klinis	156
	Daftar Pustaka.....	157
BAGIAN 9 ANTAGONIS RESEPTOR ARGININ VASOPRESIN		
	161
9.1	Mekanisme Kerja Arginin Vasopresin	161
9.2	Farmakokinetik.....	162
9.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	163
9.4	Efek Samping dan Kontraindikasi.....	163
9.5	Studi Klinis.....	164
	Daftar Pustaka.....	166
BAGIAN 10 DIGOXIN		
10.1	Mekanisme Kerja Digoxin	169
10.2	Farmakokinetik.....	171
10.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	172
10.4	Efek samping dan Kontraindikasi	173

10.5 Perkembangan studi terkait Digoxin dalam tatalaksana gagal jantung.....	174
Daftar Pustaka.....	178
BAGIAN 11 HIDRALAZIN-NITRAT (H-ISDN)	181
11.1 Mekanisme kerja Hidralazin - Nitrat.....	181
11.2 Farmakokinetik.....	182
11.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	183
11.4 Efek samping dan Kontraindikasi	184
11.5 Studi klinis.....	185
Daftar Pustaka.....	187
BAGIAN 12 IVABRADINE	189
12.1 Mekanisme Kerja Ivabradine	189
12.2 Farmakokinetik.....	192
12.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	193
12.4 Efek Samping dan Kontraindikasi.....	194
12.5 Studi Klinis.....	194
Daftar Pustaka.....	196
BAGIAN 13 VERICIGUAT.....	199
13.1 Mekanisme Kerja Vericiguat	199
13.2 Farmakokinetik.....	201
13.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	201
13.4 Efek Samping dan Kontraindikasi.....	202
13.5 Kontraindikasi	203
13.6 Studi Klinis.....	203
Daftar Pustaka.....	207
BAGIAN 14 OMECAMTIV MECARBIL.....	210

14.1	Mekanisme Kerja Omecamtiv Mecarbil	210
14.2	Farmakokinetik.....	211
14.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	211
14.4	Efek Samping dan Kontraindikasi.....	212
14.5	Studi Klinis.....	213
14.5.1	GALACTIC-HF (Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure) ⁸	213
14.5.2	COSMIC-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure) ⁷	214
14.5.3	Atomic-AHF (Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure) ⁹ ..	215
	Daftar Pustaka.....	217
	BAGIAN 15 INOTROPIK	220
15.1	Dobutamin.....	220
15.1.1	Mekanisme Kerja Dobutamin	220
15.1.2	Farmakokinetik	222
15.1.3	Dosis dan Interakasi	223
15.1.4	Efek samping dan Kontraindikasi	224
15.1.5	Studi Klinis	224
15.1.6	Inotropik untuk manajemen gejala dan paliatif	225
15.2	Milrinone.....	226
15.2.1	Mekanisme Kerja	226
15.2.2	Farmakokinetik	228
15.2.3	Indikasi, Dosis dan Perhatian Khusus.....	229
a.	Pasien dalam terapi Anagrelide	230

b.	Pasien dengan Gangguan fungsi Ginjal	230
c.	Kehamilan dan Menyusui	230
d.	Efek Samping dan Kontra Indikasi	231
15.2.4	Studi Klinis	232
a.	Studi Klinis Milrinone pada Gagal Jantung.....	232
b.	Studi Klinis Milrinone pada Syok Kardiogenik.....	233
	Daftar Pustaka	234
	BAGIAN 16 LEVOSIMENDAN	240
16.1	Mekanisme Kerja Levosimendan.....	240
16.2	Farmakokinetik.....	242
16.3	Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi	243
16.4	Efek Samping dan Kontraindikasi.....	243
16.5	Studi Klinis.....	244
	Daftar Pustaka	250

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 <i>Staging gagal jantung menurut pedoman American College of Cardiology/American Heart Association.⁹</i>	5
Gambar 1. 2 Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) ¹⁵	8
Gambar 1. 3 Skema interaksi antara RAAS dan peptida natriuretik. ¹⁶	12
Gambar 1. 4 Mekanisme metabolism dan hemodinamik SGLT2i pada jantung. ¹⁸	14
Gambar 1. 5 Faktor kardiak dan non kardiak yang menimbulkan gejala dan tanda pada HFpEF. ¹⁹	16
Gambar 2. 1 Mekanisme kerja penghambat ACE ²	30
Gambar 3. 1. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) dan mekanisme kerja ARB dalam menghambat reseptor AT ₁ ⁶	56
Gambar 4. 1 Mekanisme Kerja Sacubitril/Valsartan.	71
Gambar 5. 1 Pembagian Penyekat Beta kepada tiga generasi. Pembagian berdasarkan selektivitas terhadap reseptor beta dan efek vasodilatasi. ^{1,2}	90
Gambar 5. 2 Subtipe reseptor adrenergik. Efek fisiologis dari ikatan katekolamin pada reseptor spesifik ^{1,2}	91
Gambar 5. 3 Perbandingan rute eliminasi dari beragam Penyekat Beta. Sedian yang paling hidrofilik dan tidak larut oleh lipid dieksresi tanpa perubahan di ginjal. Sediaan yang paling lipofilik dan tidak larut dengan air sebagian besar dimetabolisme oleh hepar. Efek fisiologis dari ikatan katekolamin pada reseptor spesifik. ^{1,3}	92
Gambar 7. 1 Mekanisme biologis dan efek penghambat Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT2i) ³	110
Gambar 8. 1 Mekanisme kerja diuretik <i>loop</i> . Diuretik <i>loop</i> yang bersirkulasi terikat pada protein dan disekresikan pada lumen tubulus oleh <i>organic anion transporters</i> (OAT1 dan OAT2) pada membran basolateral. Diuretik berkompesi dengan klorida untuk berikatan dengan NKCC2 yang ada di macula densa. Peningkatan absorpsi garam pada tubulus proksimal menghambat transport yang sensitif terhadap diuretik. ⁴	138

Gambar 8. 2 Perbandingan konsentrasi plasma diuretik setelah pemberian intravena dan oral ⁴	140
Gambar 8. 3 Cara kerja Thiazide ³	148
Gambar 10. 1 Mekanisme Kerja Digoxin ⁵	171
Gambar 11. 1 Nitrat organik mencetuskan relaksasi otot polos pembuluh darah dengan perubahan menjadi <i>nitric oxide</i> pada atau di dekat membran sel. ³	182
Gambar 12. 1 Mekanisme Kerja Ivabradine (A) Mekanisme kerja utama Ivabradine pada SA node (B) Pada SA Node, Ivabradine menghambat aspek intraselular <i>hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated</i> (HCN). Hasil ini akan menghambat kanal funny current (If), dimana akan mengaktifkan membran potensial hiperpolarisasi (C) Dengan menghambat If secara selektif akan terjadi penurunan depolarisasi kurva diastolik dan meningkatkan durasi fase diastolik tanpa mempengaruhi fase lain dari aksi potensial ¹⁰	190
Gambar 12. 2 Formula Kimia Ivabradine ¹⁰	192
Gambar 13. 1 Mekanisme Kerja Vericiguat ⁶	200
Gambar 13. 2 Skema studi VICTORIA ⁶	204
Gambar 13. 3 Hasil Luaran Utama VICTORIA (kematian kardiovaskular atau rawat inap pertama karena gagal jantung) ⁶ ...	205
Gambar 13. 4 Hasil Luaran VICTORIA: kematian kardiovaskular ⁶	205
Gambar 13. 5 Total rawat inap karena gagal jantung ⁶	206
Gambar 15. 1 Mekanisme kerja Dobutamin yang merupakan agonis β . Pada sel miosit, aktivasi reseptor $\beta 1$ melalui peningkatan cAMP akan mengaktivasi channel Ca^{2+} dan berakibat pada peningkatan kontraktilitas sistem aktin-miosin-troponin ⁷	221
Gambar 15. 2 Inotropik Dilator ("inodilator"). Peningkatan siklik adenosin monofosfat di otot polos pembuluh darah (atas) dan di miokardium (bawah). $\alpha 1$, stimulasi $\alpha 1$ -Adrenergik; A-II, Angiotensin-II; cAMP, adenosin siklik monofosfat; PDE, fosfodiesterase; SR, Sarkoplasma retikulum; VP, vasopresin ¹⁶	228

Gambar 16. 1 Mekanisme kerja Levosimendan sebagai inotropik dan inodilator ²	241
Gambar 16. 2 Mekanisme Levosimendan pada gagal jantung ³	241

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Perbandingan kriteria klasifikasi menurut pedoman ACC/AHA/HFSA dengan ESC ¹²	5
Tabel 2. 1 Potensi patogenik dari angiotensin II.....	30
Tabel 2. 2 Jenis obat pencegahan dan terapi gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun ⁶	34
Tabel 2. 3 Perbandingan Studi Klinis Penghambat Enzim Pengubah Angiotensin (ACE) pada Gagal Jantung ²³	46
Tabel 3.1 Karakteristik farmakologi ARB ⁷	58
Tabel 3. 2 Jenis dan dosis ARB pada HFrEF ⁸	59
Tabel 3. 3 Efek samping dan kontraindikasi ARB ⁴	59
Tabel 4. 1 Dosis inisiasi dan dosis titrasi untuk sacubitril/valsartan pada populasi dengan HFrEF.....	75
Tabel 4. 2 Uji klinis utama tentang efek sacubitril/valsartan pada hasil kardiovaskular.....	78
Tabel 5. 1 Pilihan jenis penyekat beta pada gagal jantung ²	93
Tabel 6. 1 Obat-obatan dan hal lain yang dapat berinteraksi dengan MRA ⁴	102
Tabel 6. 2 Efek Samping Spironolakton ⁴	103
Tabel 8. 1 Farmakokinetik diuretik <i>loop</i> ¹	140
Tabel 8. 2 Dosis diuretik <i>loop</i> pada gagal jantung ⁶	142
Tabel 8. 3 Dosis untuk infus diuretik intravena ⁹	143
Tabel 8. 4 Efek samping dari Diuretik <i>loop</i> dan tatalaksananya ...	144
Tabel 8. 5 Farmakokinetik Thiazide ^{2, 6}	149
Tabel 8. 6 Dosis Thiazide ⁶	149
Tabel 8. 7 Terapi kombinasi diuretik ⁹	151
Tabel 9. 1 Jenis antagonis selektif reseptor AVP V2 ²	162
Tabel 9. 2 Studi klinis antagonis selektif reseptor AVP V2 ¹	164
Tabel 12. 1 Penyesuaian Dosis Ivabradine sesuai Detak Jantung saat Pemantauan ¹⁷	194
Tabel 14. 1 Laju pemberian dosis OM intravena. ⁹	212
Tabel 15. 1 Rekomendasi Penggunaan Inotropik pada Gagal Jantung Akut ¹	223

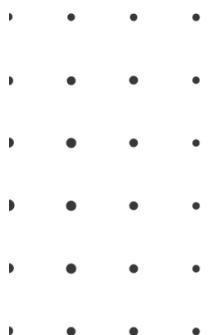
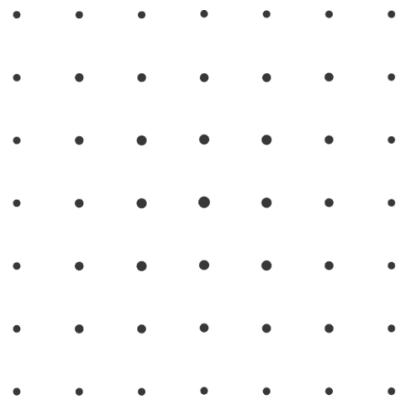
DAFTAR SINGKATAN

ACTIV in CHF	Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure Registry
ATPase	Adenosine Triphosphatase
ADVOR	Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload
ACC/AHA	The American College of Cardiology and American Heart Association
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACEi	Angiotensin Converting Enzyme inhibitor
ADH	Antidiuretic Hormone
AVP	Arginin Vasopresin
Atomic-AHF	Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure
AF	Atrial Fibrillation
AF-CHF	Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
ARNI	Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
BPJS	Badan Penyelenggara Jaminan Sosial
BNP	B-type Natriuretic Peptide
CASINO	Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study
CHARM	Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CI	Confidence Interval
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
COSMIC-HF	Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure
CNP	C-type Natriuretic Peptide
cAMP	cyclic Adenosin Monophosphate
c-GMP	cyclic Guanosine Monophosphate

DIG	Digitalis Investigation Group
DCT	Distal Convolute Tubule
DOSE	Diuretic Optimization Strategies Evaluation
ELITE-II	The Evaluation of Losartan in the Elderly Study II
EMPHASIS	The Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms
ESRD	End Stage Renal Disease
EPHESUS	The Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study
EPICA	Epidemiology of Heart Failure and Learning
ESC	European Society of Cardiology
FEVKi	Fraksi Ejeksi ventrikel kiri
GALACTIC-HF	Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure
GDMT	Guideline Directed Medical Therapy
HR	Hazard Ratio
HFimpEF	Heart Failure with improved Ejection Fraction
HFmrEF	Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HFSAA	Heart Failure Society of America
HCT	Hydrochlorothiazide
HCN	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated
IP3	Inositol Trifosfat
ISA	Intrinsic Sympathomimetic Activity
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LFG	Laju Filtrasi Glomerulus
LEVO-CTS	Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass
LIDO	The Levosimendan Infusion Versus Dobutamine
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonist
MyBP-C	Myosin Binding Protein C

NCC	Natrium-Chloride Cotransporter
NHE1	Natrium-Hydrogen Exchanger
NEP	Neutral Endopeptidase
NYHA	New York Heart Association
NO	Nitric Oxide
NPs	Natriuretic Peptides
NT-proBNP	N-terminal proBNP
OVERTURE	Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events
OM	Omecamtiv Mecarbil
OMT	Optimal Medical Therapies
OPTIMAAL	Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan
PPOK	Penyakit Paru Obstruktif Kronik
PEP-CHF	Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PVC	Premature Ventricular Contraction
PROVED	Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin
RADIANCE	Randomized Assessment of [the effect of] Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme
RALES	The Randomized Aldactone Evaluation Study
REVIVE	Randomised Evaluation of IV Levosimendan Efficacy
ROS	Reactive Oxygen Species
REALITY-AHF	Registry Focused on Very Early Presentation and Treatment in Emergency Department of Acute Heart Failure
RAAS	Renin Angiotensin Aldosterone System
Riskesdas	Riset kesehatan dasar
SGLT2i	Sodium Glucose co-Transporter 2 inhibitor
sGC	soluble Guanylate Cyclase
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SURVIVE	Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support

ECLIPSE	Effect of Tolvaptan on Hemodynamic Parameters in Subjects with Heart Failure
EVEREST	The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan
METEOR	The Multicenter Evaluation of Tolvaptan Effect on Remodeling
RUSSLAN	The Randomised Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure After an Acute Myocardial Infarction
UGT1A9	Uridine diphosphate-Glucuronosyl Transferase 1A9
UACR	Urine Albumin-to-Creatinine Ratio
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
VALIANT	Valsartan in Acute Myocardial Infarction
V-HeFT I	Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial I
V-HeFT II	Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial II



BAGIAN 1

GAGAL JANTUNG: EPIDEMIOLOGI, DEFINISI, PATOFISIOLOGI, DAN PEDOMAN TATALAKSANA

1.1 Epidemiologi Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan penyakit kardiovaskular yang kerap ditemui dokter dalam praktik sehari-hari, baik dalam kondisi rawat jalan, rawat inap, maupun gawat darurat. Pemahaman mengenai sebaran penyakit dalam populasi, definisi operasional, dan patofisiologinya menjadi penting dalam penegakkan diagnosis dan strategi perawatan pasien dengan gagal jantung.

Gagal jantung diperkirakan diidap oleh lebih dari 26 juta orang di seluruh dunia.¹ Karena itu, para pakar menggolongkan gagal jantung sebagai pandemi. Di Amerika Serikat, pengidap gagal jantung diperkirakan mencapai 5,7 juta orang.² Bahkan, jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat seiring waktu. Pada tahun 2030 diproyeksikan penderita gagal jantung di Amerika Serikat mencapai 8 juta orang, terjadi peningkatan sebesar 46%. Tren serupa tampak di studi epidemiologis di Eropa, yaitu studi EPICA (*Epidemiology of Heart Failure and Learning*) di Portugal dan studi oleh Gomez-Soto et al. di Spanyol, yang menunjukkan peningkatan prevalensi gagal jantung dari 895 kasus per 100 ribu populasi di tahun 2000 menjadi 2.126 kasus per 100 ribu populasi di 2007.^{3,4}

Data mengenai prevalensi gagal jantung di benua Asia tidak sebanyak negara-negara Eropa. Studi di Tiongkok, India, dan Jepang memberikan variasi prevalensi berkisar antara 1,26-6,7% dari populasi umum. Meskipun demikian, diperkirakan prevalensi gagal jantung terus meningkat

seiring berkembangnya negara-negara Asia. Transisi epidemiologi ini menimbulkan beban penyakit pada populasi umum bergeser dari penyakit menular ke penyakit tidak menular (termasuk gagal jantung).⁵

Belum ada studi epidemiologis besar yang mengukur beban penyakit gagal jantung di populasi masyarakat Indonesia secara umum. Riset kesehatan dasar (Risksesdas) tahun 2018 mengukur prevalensi penyakit jantung secara umum pada masyarakat Indonesia (termasuk penyakit jantung lainnya seperti penyakit jantung koroner), yaitu sekitar 1.5% atau setara dengan kurang lebih 1 juta penduduk. Rekapitulasi dari Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan juga menggolongkan gagal jantung ke satu kelompok penyakit jantung yang menempati urutan pertama pembiayaan klaim tertinggi dalam program JKN, yaitu dengan angka hampir menyentuh 13 juta kasus dengan total klaim lebih dari 8,6 triliun rupiah. Angka ini tentunya harus dicermati secara bijak karena parameter yang diukur meliputi semua jenis penyakit jantung.^{6,7}

Studi khusus gagal jantung di Indonesia pernah dilakukan oleh Siswanto et al. di 5 rumah sakit di Jakarta dalam registri *Acute Decompensated Heart Failure Registry* (ADHERE). Dalam studi prospektif multisenter ini ($n = 1687$), ditemukan usia median 60 tahun, dengan prevalensi yang terus meningkat seiring bertambahnya usia, lalu kembali menurun setelah 70 tahun. Laki-laki memegang proporsi dominan dalam kejadian gagal jantung dekompensasi akut (64,5%). Etiologi terbanyak gagal jantung pada studi ini adalah 1) hipertensi (54.8%), 2) penyakit jantung koroner (49.9%), 3) diabetes (31.2%), 4) infark miokard (23.3%), dan 5) fibrilasi atrium (14.6%).⁸

1.2 Definisi Gagal Jantung

Gagal jantung memiliki definisi yang sangat bervariasi baik dalam literatur medis, pedoman kontemporer, dan berbagai praktik medis terkini. Gagal jantung pada berbagai buku tradisional sering didefinisikan berdasarkan kelainan patofisiologi, yaitu kegagalan dalam melakukan fungsinya. Namun, definisi tersebut tidak mudah ditranslasikan dalam bentuk praktik klinis sehari-hari. Buku teks kini pada umumnya mendefinisikan gagal jantung sebagai suatu sindrom klinis akibat kelainan multisistem yang ditandai dengan gangguan fisiologi sirkulasi hemodinamik dan perubahan struktur seperti baik pada penyakit katup, dan/atau fungsi sel otot jantung yang dapat mengganggu kapasitas fungsi sistolik maupun diastolik. Gangguan fisiologi sirkulasi ini menyebabkan gejala klinis seperti kongesti paru, edema perifer, sesak napas, dan cepat lelah.

The American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) mendefinisikan gagal jantung sebagai sindrom klinis yang kompleks dengan gejala dan tanda yang muncul akibat gangguan struktural maupun fungsional dari pengisian ventrikel atau ejeksi darah dari jantung.⁹ *European Society of Cardiology* (ESC) juga mendefinisikan gagal jantung dengan terminologi serupa, yaitu sindrom klinis yang terdiri atas gejala kardinal (e.g. sesak napas, pembengkakan tungkai, dan kelelahan) yang bisa disertai tanda (e.g. peningkatan tekanan vena jugularis, ronki basah halus (*crackles*) paru, dan edema perifer).¹⁰ Gejala dan tanda ini disebabkan oleh kelainan struktural dan/atau fungsional dari jantung yang berakibat dari peningkatan tekanan intrakardiak atau kurangnya curah jantung pada saat istirahat/beraktivitas fisik.

Berbagai definisi gagal jantung muncul dari bermacam-macam pedoman, namun secara keseluruhan definisi gagal jantung terdiri dari 3 komponen, yaitu bukti adanya penyakit jantung struktural, riwayat gejala, dan tanda-tanda obyektif pada gagal jantung. Oleh karena itu, definisi gagal jantung secara universal telah diajukan dan digunakan oleh beberapa kelompok kerja gagal jantung dari berbagai negara, yaitu sindrom klinis dengan gejala dan/atau tanda yang disebabkan oleh kelainan jantung struktural dan/atau fungsional dan didukung oleh peningkatan kadar peptida natriuretik dan/atau bukti objektif adanya kongesti paru atau sistemik.¹¹

Berdasarkan definisi tersebut, bisa disimpulkan bahwa gagal jantung bukanlah suatu diagnosis patologis yang tunggal, melainkan diagnosis klinis dari beragam gejala dan tanda yang muncul akibat gangguan fungsional atau anatomic jantung. ACC/AHA menegaskan juga bahwa kelainan struktural jantung (mis. kardiomiopati) tanpa gejala *tidak* termasuk dalam definisi operasional gagal jantung. Kondisi seperti ini digolongkan sebagai berisiko gagal jantung (*at-risk of heart failure*), sebagaimana dijabarkan dalam *staging* gagal jantung menurut ACC/AHA (Gambar 1.1).⁹



Gambar 1. 1 Staging gagal jantung menurut pedoman American College of Cardiology/American Heart Association.⁹

Gagal jantung dikategorikan berdasarkan ejeksi fraksi ventrikel kiri. Baik dari pedoman ACC/AHA/HFSA maupun ESC membagi gagal jantung berdasarkan 3 kategori, yaitu *Heart Failure with reduced Ejection Fraction* (HF_rEF), *Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction* (HF_mrEF), dan *Heart Failure with preserved Ejection Fraction* (HF_pEF). Pedoman ACC/AHA/HFSA telah menambahkan *Heart Failure with improved Ejection Fraction* (HF_imEF) setelah *Universal Definition of Heart Failure* dipublikasikan.

Tabel 1. 1 Perbandingan kriteria klasifikasi menurut pedoman ACC/AHA/HFSA dengan ESC.¹²

Tipe Gagal Jantung	Kriteria ACC/AHA/HFSA	Kriteria ESC
HF _r EF	FEVK ≤ 40%	FEVK ≤ 40%
HF _i mEF	FEVK sebelumnya ≤ 40% dan FEVK setelah tindak lanjut > 40%	-
HF _m rEF	FEVK 41-49% dan bukti peningkatan tekanan pengisian VKI secara spontan/diprovokasi	FEVK 41-49%
HF _p EF	FEVK ≥ 50% dan peningkatan tekanan pengisian VKI secara spontan/diprovokasi	FEVK ≥ 50% dan bukti obyektif abnormalitas jantung baik secara struktural dan/atau fungsional yang konsisten dengan disfungsi diastolik VKI atau peningkatan tekanan pengisian VKI, termasuk peningkatan peptida natriuretik (NPs)

Keterangan: VKi=Ventrikel Kiri

1.3 Patofisiologi Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan penyakit progresif yang ditandai dengan gangguan fungsi jantung (pengisian atau ejeksi ventrikel). Tanda dan gejala gagal jantung bisa ditimbulkan oleh pencetus yang akut (mis. infark miokard) atau kronik (mis. kardiomiopati herediter). Bila terjadi kerusakan sekunder akibat kondisi komorbiditas, fungsi jantung akan terus menurun seiring waktu hingga muncul gejala atau gejala yang sudah ada kian memberat.¹³

1.3.1 Patofisiologi Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Menurun (HFrEF)

Gangguan fungsi sistolik ditemukan pada sebagian besar pasien gagal jantung. Mekanisme dasar yang mendasari meliputi defek fungsi sarkomer, gangguan eksitasi dan kontraksi, gangguan homeostasis kalsium, gangguan fungsi kanal ion, kelainan mitokondria dan metabolismik, inflamasi, dan insufisiensi vaskular. Protein sarkomer berperan penting terhadap fungsi kontraksi otot sehingga semua gangguan seperti mutasi maupun injuri iskemia dapat mengganggu fungsi sistolik. Contohnya, mutasi protein titin ditemukan berhubungan erat pada penderita kardiomiopati dilatasii. Selain itu, injuri iskemia dapat menyebabkan proteolisis troponin I maupun *myosin binding protein C* (MyBP-C). Hal tersebut dapat mengakibatkan penurunan fungsi sistolik. Penyebab lain adalah gangguan sistem homeostasis kalsium yang menyebabkan perubahan fungsi kanal ion pada membran sel miokard, protein *intrasel*, dan sistem penyimpanan kalsium di retikulum sarkoplasma. Fungsi sistolik yang menurun ini merupakan dampak dari gangguan *crosstalk* dan sinyal antar sel miokard.

maupun dengan interstitial. Selain itu, beberapa faktor eksternal seperti gangguan *preload* maupun *afterload*, gangguan fungsi perikard, gangguan kontrol neurologis, dan beberapa faktor lainnya tentunya juga memiliki potensi dalam mempengaruhi performa fungsi sistolik.

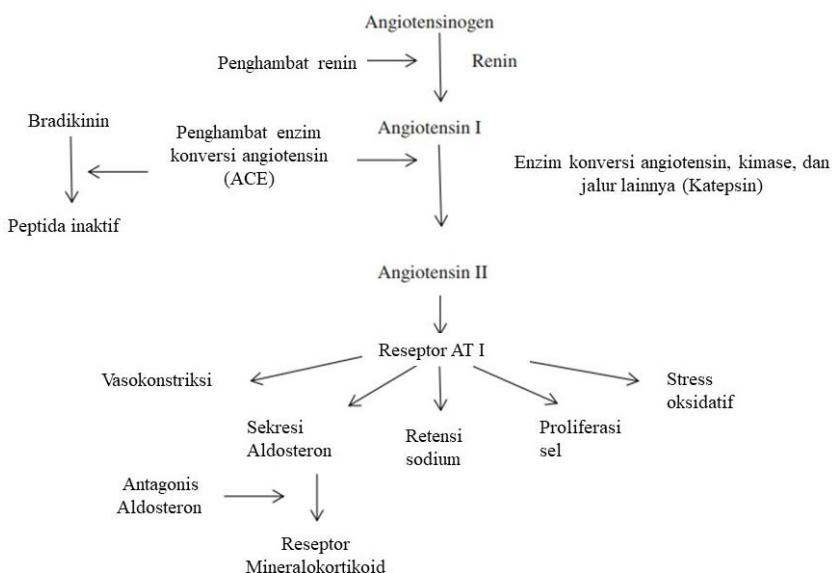
Namun demikian, tubuh akan melakukan beragam penyesuaian atas penurunan fungsi jantung ini dengan mekanisme kompensasi terprogram. Mekanisme kompensasi bersifat komplek, meliputi aktivasi sistem neurohormonal seperti *renin-angiotensin-aldosetron system* (RAAS), sistem saraf otonom (simpatis), dan sistem natriuretik. Mekanisme kompensasi tersebut menyebabkan beragam perubahan adaptif dari miokard ventrikel kiri yang disebut sebagai *cardiac remodelling* (remodeling jantung).¹³

A. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS)

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) memegang peranan sentral dalam patofisiologi gagal jantung (Gambar 1.2). RAAS diaktivasi oleh hipoperfusi renal bersamaan dengan aktivasi sistem saraf simpatik. Hasil akhir dari kaskade ini adalah produksi angiotensin II (ATII) yang memiliki efek sistemik untuk mengkompensasi penurunan fungsi jantung, namun pada kondisi kompensasi berlebih akan memperberat sindrom klinis gagal jantung.¹⁴

Aktivasi RAAS merupakan proses refleks yang dimediasi oleh tekanan darah. Jantung yang mengalami penurunan fungsi akan menyebabkan penurunan perfusi pada organ, termasuk ginjal. Penurunan perfusi ini akan dideteksi oleh makula densa, selanjutnya akan meningkatkan konversi prorenin menjadi renin dan sekresi renin dari makula densa di

sel juktaglomerular ginjal. Renin akan menstimulasi transformasi angiotensinogen menjadi angiotensin I (ATI). Selanjutnya, angiotensin I akan dikonversi menjadi angiotensin II oleh enzim pengubah angiotensin/*angiotensin converting enzyme* (ACE) yang banyak terdapat di sel kapiler paru. Angiotensin II adalah agen vasoaktif kuat yang menyebabkan vasokonstriksi, peningkatan tekanan darah, hipertrofi miosit, apoptosis miosit, fibrosis miokard, dan stimulasi sekresi dari aldosteron dari kortex kelenjar adrenal. Aldosteron, hormon yang diproduksi dari zona glomerulosa kelenjar adrenal, berfungsi untuk meningkatkan reabsorpsi natrium dan air pada ginjal kembali ke sirkulasi.¹⁴



Gambar 1. 2 Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS)¹⁵

Pada sel miosit, stimulasi reseptor ATI oleh ATII menyebabkan hipertrofi seluler. ATII juga menyebabkan hipertrofi fibroblas dan deposisi kolagen sehingga mempercepat terjadinya fibrosis miokard. Peningkatan

fibrosis dan ekspansi matriks ekstraseluler adalah dua manifestasi khas dari *remodelling* jantung pada gagal jantung kronik dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF).¹⁴

B. Sistem Saraf Simpatis

Pada gagal jantung kronik, respon fisiologis pada awalnya menguntungkan homeostasis, namun pada akhirnya menjadi maladaptif dan berkontribusi terhadap perburukan perjalanan penyakit gagal jantung.

Sistem saraf adrenergik berpengaruh besar terhadap fungsi miokard. Namun, aktivasi sistem saraf adrenergik yang berkepanjangan dan berlebihan berkontribusi terhadap progresivitas disfungsi miokard dan *remodelling* ventrikel. Penurunan fungsi miokard karena berbagai etiologi akan menstimulasi saraf aferen baroreseptor dan kemoreseptor dari sistem saraf pusat sehingga mengeluarkan lebih banyak norepinefrin dan mengaktivasi reseptor beta adrenergik. Paparan norepinefrin yang berkepanjangan menunjukkan efek yang kurang baik terhadap otot jantung dan interstisial. Oleh karena itu, pemberian penyekat reseptor beta memiliki efek yang menguntungkan terhadap pasien gagal jantung.

Modulasi tonus dan refleks vagal yang menurun, disertai peningkatan norepinefrine secara berlebihan merupakan tanda aktivasi saraf otonom sebagai awal mula perjalanan gagal jantung. Kombinasi respon simpatis dan parasimpatis ini merupakan respon otonom adaptif agar perfusi jaringan tetap terjaga. Namun, ketika respon tersebut terjadi berkepanjangan akan menyebabkan maladaptasi sistemik seperti peningkatan denyut jantung, apoptosis dan nekrosis miosit, fibrosis, penurunan densitas reseptor beta adrenergik, ekspresi sitokin proinflamasi, dan gangguan regulasi kalsium oleh sarkoplasma retikulum.

Selain RAAS, sistem neurohormonal yang pertama diaktivasi ketika terjadi gangguan fungsi jantung adalah

sistem saraf simpatis. Pada kondisi fisiologis, baroreseptor di sinus karotis, arkus aorta, dan atrium kanan menjadi penghambat utama aktivasi saraf simpatis. Pada gagal jantung, tekanan perfusi yang melewati baroreseptor ini berkurang sehingga inhibisi baroreseptor menurun dan terjadi peningkatan stimulasi saraf simpatis. Sinyal aferen selanjutnya memodifikasi pusat kardioregulasi di medula oblongata dan meningkatkan volume sirkulasi. Stimulasi sistem eferen akan meningkatkan sekresi hormon anti-diuretik (*antidiuretic hormone*/ADH) atau vasopressin dari kelenjar hipofisis posterior.¹⁴

Aktivasi simpatis di organ perifer (ginjal, pembuluh darah, otot rangka) menyebabkan redistribusi sirkulasi dan peningkatan tahanan perifer. Efek inotropik dan kronotropik positif miokard terjadi, menyebabkan redistribusi darah untuk mempertahankan perfusi ke organ-organ vital. Mekanisme ini berjalan seiring aktivasi sistem RAAS yang sudah dijelaskan sebelumnya.¹⁴

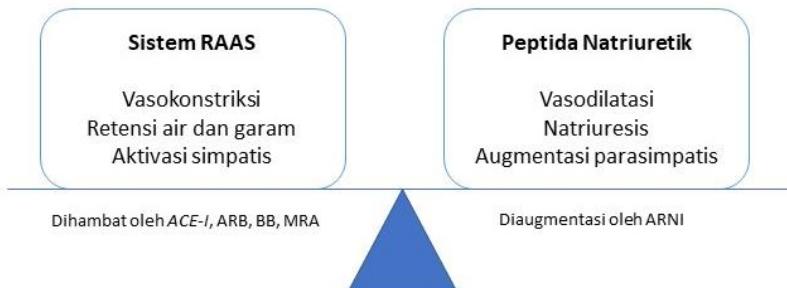
Kadar hormon yang menstimulasi sistem saraf simpatik seperti epinefrin meningkat di plasma. Dalam jangka waktu pendek, aktivasi sistem simpatik mampu mengkompensasi gangguan fungsi jantung tanpa efek buruk bagi tubuh. Namun pada jangka panjang, adaptasi ini menimbulkan efek buruk karena mencetuskan aritmia dan memperburuk iskemia miokard. Epinefrin plasma juga bersifat toksik terhadap miosit, menyebabkan hipertrofi dan apoptosis sel jantung. Maladaptasi dari vasokonstriksi lokal dan sistemik ini menyebabkan kegagalan organ, seperti ginjal dan paru.¹⁴

C. Sistem Natriuretik

Peptida natriuretik seperti *atrial natriuretic peptide* (ANP), *B-type natriuretic peptide* (BNP), dan *C-type*

natriuretic peptide (CNP) bersama peptida vasoaktif lainnya merupakan substrat yang didegradasi oleh suatu enzim endopeptidase, yaitu neprilysin, yang memiliki peran terhadap perubahan hemodinamik dalam patofisiologi gagal jantung. ANP dan BNP yang ditemukan dalam kardiomiosit atrium (ANP) dan ventrikel (BNP) adalah peptida endogen yang disekresi jantung sebagai respons peregangan miokard akibat beban volume atau tekanan, sedangkan CNP diproduksi di sel endotelial yang disekresi sebagai respons terhadap adanya sitokin. CNP banyak ditemukan di kardiomiosit maupun sel endotelial, namun tidak banyak ditemukan dalam sirkulasi plasma. CNP tidak hanya memodulasi tonus pembuluh darah tetapi juga berperan dalam angiogenesis, inflamasi, proliferasi sel, kontraktilitas kardiomiosit, dan hipertrofi otot jantung.

Ketiga peptida ini berikatan dengan reseptor NP (NPR), baik NPR-A (berikatan dengan ANP dan BNP) dan NPR-B (berikatan dengan CNP), yang kemudian akan merangsang *cyclic guanosine monophosphate* (c-GMP) dan memicu vasodilatasi dan natriuresis, sehingga pengisian jantung berkurang, dan menghambat *remodelling* jantung. Selain itu, peptida natriuretik menghambat RAAS dan aktivasi adrenergik (sistem saraf simpatik).¹⁴ Ketika terjadi gangguan fungsi jantung, ketidakseimbangan sistem regulasi otonom pembuluh darah mencetuskan vasokonstriksi (Gambar 1.3). Kadar *nitric oxide*, bradikinin, dan peptida natriuretik menurun, sedangkan agen vasokonstriktor meningkat.



Gambar 1. 3 Skema interaksi antara RAAS dan peptida natriuretik.¹⁶

Neprilysin adalah sebuah endopeptidase zink yang ditemukan di sel epitel, fibroblas, netrofil, dan terlarut dalam cairan serebrospinal, sirkulasi, dan urin yang berikatan dan memecah berbagai macam senyawa seperti peptida natriuretik, angiotensin I/II, dan bradikinin. Studi gagal jantung pada manusia dan hewan menunjukkan peningkatan aktivitas neprilysin dan peningkatan degradasi peptida natriuretik yang dimediasi oleh neprilysin. Hal ini menjadi rasionalisasi terapi gagal jantung dalam menghambat enzim neprilysin agar terjadi peningkatan peptida natriuretik dalam sirkulasi.

D. Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2)

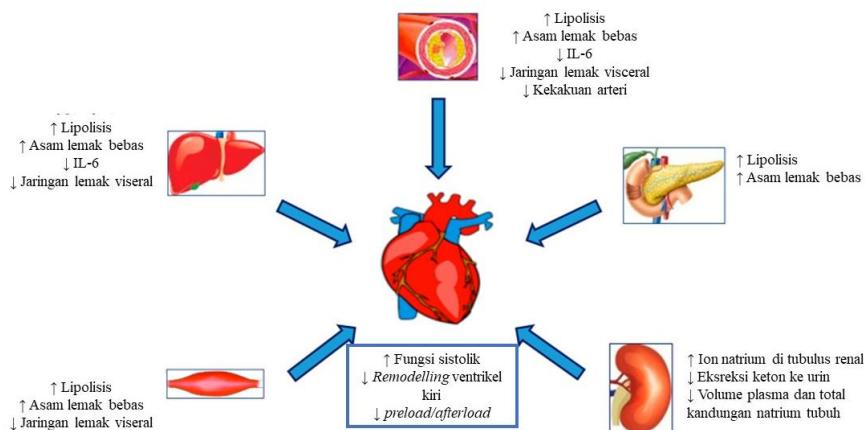
SGLT2 merupakan suatu kotransporter protein transpor glukosa bergantung pada natrium yang terlibat dalam reabsorpsi glukosa di ginjal. SGLT2 terletak di tubulus proksimal awal dan bertanggung jawab terhadap reabsorpsi glukosa sebanyak 80-90%. Pada awalnya, penghambat SGLT2/ SGLT2-inhibitor dikembangkan sebagai terapi diabetes mellitus dan ditujukan untuk menghambat SGLT2 agar terjadi reabsoprsi glukosa dari tubulus ginjal proksimal dan menyebabkan glukosuria.

Namun, pada beberapa tahun terakhir, studi telah menunjukkan manfaat obat antihiperglikemia oral golongan penghambat *sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2 inhibitor)* pada pasien gagal jantung terlepas dari kontrol glikemik. *SGLT2 inhibitor* juga bekerja berdasarkan mekanisme yang tidak berdasarkan kadar glukosa darah.

Secara umum, efek kardioproteksi penghambat *SGLT-2 inhibitor* pada gagal jantung terdiri dari mekanisme metabolik dan hemodinamik (Gambar 1.4). Pada mekanisme metabolik, inhibisi *SGLT2* menstimulasi lipolisis yang meningkatkan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid*). Proses ini memicu ketogenesis dan meningkatkan kadar ion natrium di tubulus renal. Model ini dianggap meningkatkan efisiensi jantung, sehingga mencegah progresivitas gagal jantung. Dengan menggeser metabolisme dari asam lemak bebas ke oksidasi glukosa, *SGLT2 inhibitor* menghasilkan peningkatan produksi ATP jantung dan mencegah penurunan fungsi jantung.

Pada mekanisme hemodinamik, penghambatan *SGLT2* menyebabkan penurunan *preload* akibat natriuresis dan diuresis osmotik. Selain itu, terjadi juga penurunan *afterload* akibat berkurangnya kadar natrium dan volume sirkulasi tanpa disertai peningkatan laju nadi dan penurunankekakuan arteri (*arterial stiffness*). Penurunan tekanan darah oleh *SGLT2 inhibitor* dianggap terjadi karena mekanisme berkurangnya reabsorpsi natrium di tubulus proksimal ginjal disertai peningkatan diuresis.¹⁷ Mekanisme yang lain adakah penghambatan aktivitas *natrium-hidrogen exchanger* (NHE1) yang keduanya terdapat pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dan gagal jantung. Dengan menghambat reseptor NHE1, *SGLT2 inhibitor* dapat melindungi jantung dari kelebihan Ca²⁺ intraseluler yang toksik.

Studi *landmark* DAPA-HF dan EMPEROR-Reduced menunjukkan penurunan risiko rawat inap karena gagal jantung hingga 30% dan mengurangi risiko kematian kardiovaskular. Oleh karena itu, pedoman tata laksana gagal jantung baik oleh ESC maupun ACC/AHA merekomendasikan penggunaan obat golongan *SGLT2 inhibitor* pada pasien gagal jantung dengan atau tanpa diabetes melitus tipe 2.¹⁸



Gambar 1. 4 Mekanisme metabolismik dan hemodinamik SGLT2i pada jantung.¹⁸

1.3.2 Patofisiologi Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Terjaga (HFpEF)

Pada umumnya, gagal jantung melibatkan gangguan fungsi ejeksi ventrikel kiri. Hipertrofi dan fibrosis yang terjadi pada *remodelling* jantung menyebabkan berkurangnya fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVki). Namun, gagal jantung dapat terjadi pada kondisi fraksi ejeksi yang tidak menurun atau terjaga. Kondisi ini disebut sebagai *heart failure with preserved ejection fraction/HFpEF*.¹⁹

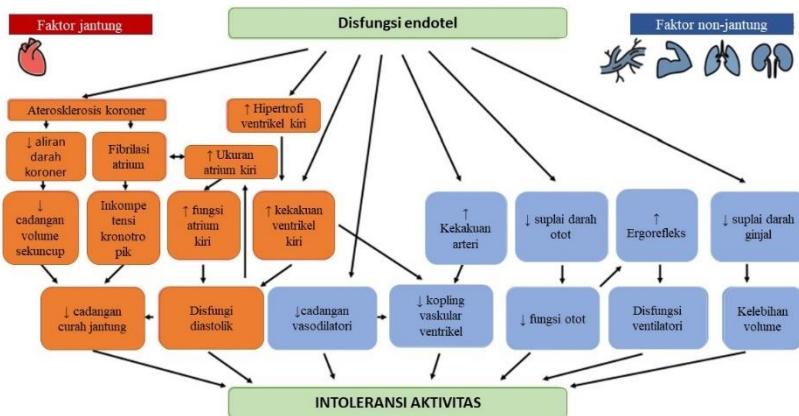
Terapi berbasis bukti menunjukkan adanya perbedaan gagal jantung fraksi ejeksi menurun

(HFrEF) dengan fraksi ejeksi terjaga (HFpEF). Namun, keduanya memiliki insiden dan tingkat kematian yang tinggi. HFpEF berkaitan erat dengan faktor risiko seperti hipertensi, usia lanjut, obesitas, diabetes melitus tipe II, penyakit paru, *sleep apnea*, dan gagal ginjal. Perbedaan ini menyoroti pentingnya memahami perbedaan patofisiologi antara HFrEF dan HFpEF yang dapat mempengaruhi pendekatan terapi, target dan keberhasilan pengobatan.

Perubahan patologis miokard pada HFpEF ditandai dengan disfungsi diastolik ventrikel dengan adanya gangguan relaksasi dan/atau *compliance* ventrikel, sehingga meningkatkan tekanan atrium kiri pada saat aktivitas dan atau istirahat. Meskipun demikian, perlu dipahami bahwa disfungsi diastolik dan HFpEF bukan merupakan istilah sinonim.

Perbedaan struktural dan geometri tampak jelas pada HFpEF dan HFrEF. Hipertrofi konsentrik sering dianggap memiliki peran penting dalam patogenesis HFpEF. Akan tetapi, beberapa pasien gagal jantung memiliki struktur yang normal meskipun terdapat bukti gangguan hemodinamik yang jelas. Oleh karena itu, kita tidak dapat meniadakan diagnosis gagal jantung pada struktur jantung yang tampak normal. Selain itu, terdapat dua komponen yang mengatur kekakuan diastolik, yaitu kardiomiosit dan matriks ekstraselular. Di tingkat selular, pada pasien HFpEF terjadi defosforilasi protein titin, yaitu protein sarkomer yang bertanggung jawab terhadap kekakuan pasif kardiomiosit serta peningkatan kolagen di interstisial.

Mekanisme patologis pada HFpEF menyebabkan peningkatan tekanan diastolik akhir ventrikel kiri (*end-diastolic pressure*) yang menimbulkan gejala gagal jantung. Faktor kardiak seperti disfungsi diastolik, penurunan cadangan curah jantung, fibrilasi atrium, penyakit jantung koroner dan faktor nonkardiak seperti penurunan elastisitas arteri, vasokonstriksi, disfungsi ventilasi, miopati skeletal, aktivasi sistem saraf otonom, dan disfungsi renal berpengaruh dalam patofisiologi (Gambar 1.5).¹⁹



Gambar 1. 5 Faktor kardiak dan non kardiak yang menimbulkan gejala dan tanda pada HFpEF.¹⁹

Masih banyak penelitian mengenai patofisiologi HFpEF. Namun, kedua faktor ini diduga memperberat kerja jantung dalam rangka memenuhi kebutuhan sirkulasi yang adekuat secara sistemik ataupun lokal (pulmonal). Adapun faktor non kardiak yang berhubungan erat dengan HFpEF adalah aktivasi inflamasi endotel terutama pada

jenis kelamin wanita, usia tua, obesitas, diabetes melitus, hipertensi, anemia, PPOK, dan penyakit ginjal kronik.^{19,20}

1.4 Pedoman Tatalaksana

Tatalaksana medis untuk pasien gagal jantung mencakup strategi terapi non farmakologis, farmakologis, dan tatalaksana alat non bedah. Tatalaksana gagal jantung bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas. Ketiga strategi tatalaksana ini diberikan sesuai dengan kebutuhan dan kondisi pasien. Namun, tindakan pencegahan dan penatalaksanaan komorbid kardiovaskular maupun non kardiovaskular tetap merupakan bagian yang penting dalam tatalaksana gagal jantung.

1.4.1 Terapi non farmakologis

Pasien dengan gagal jantung dapat memperoleh manfaat dengan memperhatikan tatalaksana non farmakologis. Pasien gagal jantung sebaiknya menerima perawatan dari tim multi disiplin untuk memfasilitasi implementasi *GDMT (guideline directed medical therapy)* dan manajemen perawatan diri. Manajemen perawatan diri adalah segala bentuk tindakan yang bertujuan untuk menjaga dan mencegah perburukan gagal jantung, termasuk mendeteksi perburukan awal gagal jantung. Hal ini memiliki dampak dalam keberhasilan tatalaksana gagal jantung. Salah satu bagian dari manajemen perawatan diri adalah bahwa pasien harus memantau berat badan rutin dan jika terdapat kenaikan berat badan > 2 kg dalam 3 hari, pasien dapat menaikkan dosis diuretik atas pertimbangan dokter. Pedoman ACC/AHA/HFSA menyarankan pemberian vaksinasi terhadap penyakit pernapasan, melakukan

skrining depresi, isolasi sosial, kerentaan, dan pembatasan asupan natrium 2300 mg/hari.⁹ Restriksi cairan sebanyak 900 ml–1.2 L/hari sesuai berat badan dapat dipertimbangkan terutama pada pasien dengan gejala berat yang disertai dengan hiponatremia. Namun, restriksi cairan rutin pada semua pasien dengan gejala ringan sampai sedang tidak memberikan keuntungan klinis (rekomendasi kelas IIb). Selain itu, rekomendasi untuk tetap melakukan aktivitas dan latihan fisik.

1.4.2 Terapi Farmakologis

a. Terapi Farmakologis HFrEF

Pedoman tatalaksana menurut ACC/AHA/HFSA yang dipublikasikan pada tahun 2022 merekomendasikan perubahan paradigma termasuk pemberian obat baru, terminologi stadium dan klasifikasi, pembaharuan rekomendasi pada gagal jantung lanjut dan gagal jantung akut beserta komorbidnya. ACC/AHA/HFSA menetapkan empat kelas obat dasar seperti penghambat RAAS (*RAAS blocker*), penyekat reseptor beta adrenergik (penyekat beta), antagonis reseptor mineralokortikoid (*MRA*), dan penghambat reseptor SGLT2/ *SGLT2 inhibitor* (*SGLT2i*) sebagai 4 pilar terapi utama HFrEF. *SGLT2i* diberikan tanpa melihat status diabetes pasien tersebut. Penghambat neprilysin dan reseptor angiotensin/ *angiotensin receptor neprilysin inhibitor* (ARNI) merupakan pilihan pertama untuk pasien HFrEF dengan NYHA kelas II-

III, sedangkan penghambat enzim pengubah angiotensin/*angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) diberikan sebagai pilihan kedua apabila ARNI tidak dapat diberikan. Penghambat reseptor angiotensin/*angiotensin receptor blocker* (ARB) diberikan sebagai pilihan ketiga apabila ARNI atau penghambat ACE tidak dapat diberikan. Apabila pasien sebelumnya telah mendapatkan penghambat ACE atau ARB dan cukup toleran, direkomendasikan untuk mengantinya dengan ARNI.^{9,12}

Pedoman tatalaksana menurut *European Society of Cardiology* (ESC) dipublikasikan pada tahun 2021 memberikan rekomendasi kelas I pada 4 pilar terapi yaitu penghambat ACE atau ARNI, penyekat beta, MRA, dan SGLT2i untuk pasien *HFrEF*. ESC masih menjadikan penghambat ACE sebagai terapi lini pertama golongan RAAS *blocker* dan ARNI sebagai pengganti penghambat ACE. PERKI dalam buku pedoman tatalaksana gagal jantung pada tahun 2020 masih memberikan rekomendasi 3 pilar utama yaitu penghambat ACE sebagai lini pertama atau ARB apabila tidak toleran terhadap penghambat ACE, penyekat beta, dan MRA untuk pengobatan *HFrEF*.²¹ SGLT2i belum tercantum dalam pedoman tatalaksana gagal jantung PERKI oleh karena (1) penelitian dan rekomendasi mengenai SGLT2i belum dipublikasikan saat pedoman tersebut ditulis

dan (2) sampai saat buku ini ditulis, SGLT2i masih belum masuk dalam formularium nasional sehingga belum dapat ditanggung dalam penjaminan BPJS Kesehatan.¹⁰

Obat diuretik *loop* direkomendasikan untuk digunakan untuk pasien *HFrEF* dengan gejala kongesti. Pedoman ACC/AHA/HFSA dan ESC menyebutkan bahwa diuretik thiazide dapat ditambahkan pada kasus yang tidak respon atau resisten terhadap diuretik *loop*.²²

Ivabradine diberikan pada pasien *HFrEF* dengan irama sinus, denyut nadi istirahat masih ≥ 70 kali per menit meskipun telah mendapatkan terapi penyekat beta atau yang tidak toleran terhadap penyekat beta.

ISDN dan hidralazin direkomendasikan dengan kelas rekomendasi yang lebih kuat oleh ACC/AHA/HFSA (Ia) vs IIa) untuk digunakan pada pasien Afrika-Amerika meskipun telah mendapatkan terapi yang optimal. Kombinasi obat ini juga diberikan pada pasien yang tidak toleran atau kontraindikasi terhadap penghambat ACE/ARNI/ARB pedoman ACC/AHA/HFSA, ESC, dan PERKI dengan rekomendasi kelas yang sama (IIb).

ESC mempertimbangkan pemberian digoksin pada pasien irama sinus yang masih bergejala dalam pengobatan penghambat ACE/ARNI, BB, dan MRA, sedangkan ACC/AHA/HFSA menyatakan bahwa dapat

diberikan juga pada pasien yang tidak dapat mentoleransi terapi GDMT.²²

b. Terapi Farmakologis HFmrEF dan HFpEF

ACC/AHA/HFSA memberikan rekomendasi terapi *HFmrEF* sebagai berikut, pemberian SGLT2i adalah rekomendasi kelas IIa, sedangkan pemberian ARNI, ARB, penghambat ACE, MRA, dan penyekat beta adalah rekomendasi kelas IIb. ESC pemberian diuretik sebagai rekomendasi kelas I dan penghambat ACE/ARB/ARNI, penyekat beta, MRA, sebagai rekomendasi kelas IIb.⁹ Pada saat pedoman ESC tahun 2021 mengenai gagal jantung dikeluarkan, SGLT2i belum dicantumkan untuk tingkat populasi ini oleh karena hasil studinya belum keluar saat pedoman ini dirilis.

ACC/AHA/HFSA memasukkan SGLT2i sebagai rekomendasi kelas IIa pada HFpEF, MRA dan ARNI sebagai rekomendasi kelas IIb pada populasi tertentu sesuai dengan studinya. Nitrat dan PDE5-inhibitor merupakan rekomendasi kelas III pada populasi HFpEF. ESC dan PERKI memberikan rekomendasi berupa pemberian diuretik pada saat kongesti dan tatalaksana komorbid seperti pemberian statin dan tatalaksana hipertensi.^{21,22}

Untuk populasi pasien HFrEF dengan perbaikan FEVKi (HFimpEF) direkomendasikan untuk tetap melanjutkan pengobatan.

Daftar Pustaka

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 20];3(1):7. Available from: [/pmc/articles/PMC5494150/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494150/)
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2016 Jan 26 [cited 2022 Nov 20];133(4):e38–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673558/>
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2022 Nov 20];4(4):531–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167394/>
4. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2011 Aug 18 [cited 2022 Nov 20];151(1):40–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20471122/>
5. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 22];77(9):2209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955345/>
6. Tim Riskesdas 2018. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta; 2019.
7. Sibuea F, Hardhana B, Widianiti W. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021. 1st ed. Sibuea F, Hardhana B, Widianiti W, editors. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022.

8. Siswanto BB, Radi B, Kalim H, Santoso A, Suryawan R, Erwinanto, et al. Heart Failure in NCVC Jakarta and 5 hospitals in Indonesia. *CVD Prev Control.* 2010 Jan 1;5(1):35–8.
9. 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 May 3;145:e895–e1032
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48): 3599–3726
11. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure [published online ahead of print, 2021 Mar 1]. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6.
doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022
12. Behnoush, A. H., Khalaji, A., Naderi, N., Ashraf, H., and von Haehling, S. (2022) ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 Guidelines on heart failure comparison, *ESC Heart Failure*, doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14255>
13. Mann DL, Chakinala M. Heart Failure and Cor Pulmonale. In: Loscalzo J, editor. *Harrison's Cardiovascular Medicine.* 2nd ed. New York: McGraw Hill Education; 2013. p. 182–6.
14. Tanai E, Frantz S. *Pathophysiology of Heart Failure.* Compr Physiol [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Nov 20];6(1):187–

214. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756631/>
15. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Nov 22];32(1):21–32. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286576/>
16. Orsborne C, Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future. *Postgrad Med J* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 23];93(1095):29–37. Available from: <https://pmj.bmjjournals.org/content/93/1095/29>
17. 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. *The Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):819–29.
18. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 5863 [Internet]. 2021 May 30 [cited 2022 Nov 23];22(11):5863. Available from:
<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/5863/htm>
19. Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, van Craenenbroeck EM. Heart failure with preserved ejection fraction: A review of cardiac and noncardiac pathophysiology. *Front Physiol*. 2019;10(MAY):638.
20. Swinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 23];11(1):263. Available from: [/pmc/articles/PMC7944197/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7944197/)
21. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). 2020. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung (edisi kedua). Jakarta:PERKI

22. Bayés-Genís, A., Aimo, A., Metra, M., Anker, S., Seferovic, P., Rapezzi, C., Castiglione, V., Núñez, J., Emdin, M., Rosano, G. and Coats, A.J.S. (2022), Head-to-head comparison between recommendations by the ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure Guidelines. *Eur J Heart Fail*, 24: 916-926. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2542>

• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •

• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •

BAGIAN 2

PENGHAMBAT ENZIM PENGUBAH ANGIOTENSIN (ACE)

2.1 Mekanisme Kerja Enzim Pengubah Angiotensin

Enzim pengubah angiotensin (ACE) atau kininase II merupakan suatu bivalen dipeptidil karboksil metallopeptidase yang dapat ditemukan berikatan dengan membran sel endotel, epitel, atau neuroepitel, dan otak dalam bentuk terlarut pada darah dan berbagai cairan tubuh. ACE atau kininase II akan memecah dipeptida C-terminal dari Angiotensin I dan bradikinin dan peptida kecil lainnya. ACE berperan sebagai pengatur keseimbangan antara sistem renin angiotensinogen dan kelikrein-kinin. Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi langsung pada arteriol prekapiler dan vena postkapiler, menghambat pengambilan norepinefrin, merangsang pelepasan katekolamin dari medula adrenal, menurunkan ekskresi natrium dan air dari urine, merangsang pembentukan dan pelepasan aldosteron, dan merangsang hipertrofi sel otot polos pembuluh darah dan miosit jantung.^{1,2}

Mekanisme pasti dari penghambat ACE belum diketahui dengan pasti. Penghambat ACE bekerja dengan menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron, akan tetapi obat ini tidak secara langsung mempengaruhi kadar renin di dalam darah. Penghambat ACE bekerja dengan cara menghambat enzim pengubah angiotensin yang bekerja merubah angiotensin I menjadi angiotensin II dan inaktifasi pemecahan bradikinin. Angiotensin I berasal dari angiotensinogen dibawah pengaruh enzim renin (protease yang dibentuk pada sel juktaglomerulus ginjal). Renin

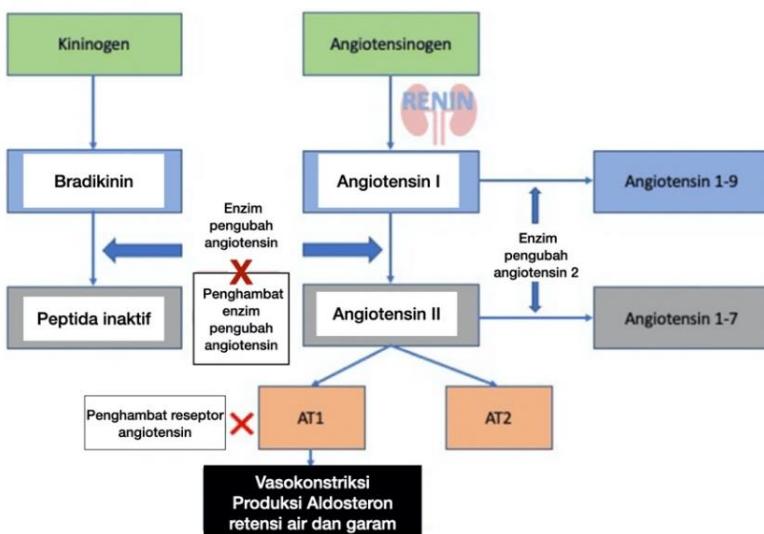
dilepaskan pada saat terjadi gangguan aliran darah ke ginjal seperti yang terjadi pada kondisi iskemia atau hipotensi, kadar garam rendah atau diuresis sodium, dan stimulasi β -adrenegik (Gambar 2. 1).²

Penghambat ACE dapat mengurangi efek luas dari angiotensin II. Angiotensin II memiliki efek struktural esensial dan efek fungsional. Efek penurunan tekanan dari penghambat enzim pengubah angiotensin disebabkan karena adanya efek *withdrawal* dari angiotensin II pada otot polos vaskuler, peningkatan ketebalan dinding arteriol dan mempertahankan resistensi vaskuler sistemik. Angiotensin II juga memiliki efek pada komposisi matriks protein jantung dan pembuluh darah dengan meningkatkan pembentukan dan penumpukan kolagen dan protein struktural lainnya. Angiotensin II merangsang pelepasan aldosteron dari korteks adrenal. Penurunan produksi angiotensin II meningkatkan natriuresis, menurunkan tekanan darah, dan mencegah remodeling otot polos dan sel miosit jantung. Penurunan tekanan arteri dan vena juga berdampak pada penurunan preload dan afterload.^{1, 2}

Penghambat ACE memiliki efek biologis jangka pendek dan jangka panjang yang bermanfaat pada pasien gagal jantung kronik, dan manfaat ini ditunjukkan melalui penelitian-penelitian randomisasi besar. Agen ini akan mencegah perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, Angiotensin II akan menyebabkan vasokonstriksi, memodulasi aktivasi sistem saraf simpatis dan meningkatkan sekresi aldosteron dan vasopressin yang keduanya akan menyebabkan retensi cairan dan gangguan pengaturan cairan. Angiotensin II juga menyebabkan kondisi protrombotik dan kelainan pertumbuhan selular. Penghambat ACE melalui RAAS akan menyebabkan

dampak konsisten terhadap peningkatan renin plasma, dan penurunan angiotensin II, aldosteron, norepinefrin, dan vasopressin. Penghambat ACE menyebabkan penurunan simpatis dan memperbaiki tonus arterial, fungsi endotel, dan *compliance* ventrikel, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan beban jantung dan pencegahan *remodelling* jantung.³

Penghambat ACE akan menyebabkan peningkatan bradikinin karena bradikinin sendiri diaktivasi oleh dua kiniase, yaitu kininase I dan II. Enzim pengubah angiotensin adalah kininase II. Bradikinin bekerja pada reseptor vaskular endotel untuk meningkatkan pelepasan *nitric oxide* dan prostaglandin dengan efek vasodilatasi. Efek penghambat enzim pengubah angiotensin menyebabkan tingginya kadar bradikinin, yang juga dapat memberikan efek vasodilatasi (yang tidak dimiliki oleh efek penghambat reseptor angiotensin). Penghambat ACE menjaga keseimbangan antara efek vasokonstriksi dan natriuresis oleh bradikinin dengan efek vasokonstriksi dan retensi sodium yang dimiliki oleh Angiotensin II. Penghambat ACE merubah keseimbangan ini dengan cara menurunkan pembentukan Angiotensi II dan menurunkan degradasi bradikinin.^{1,2}



Gambar 2. 1 Mekanisme kerja penghambat ACE²

Tabel 2. 1 Potensi patogenik dari angiotensin II

Potensi patogenik dari angiotensin II

Jantung

Hipertrofi miokardium

Fibrosis interstitial

Arteri koroner

Disfungsi endotel disertai penurunan *nitric oxide*

Kontraksi koroner melalui pelepasan norepinefrin

Peningkatan stress oksidatif; radikal bebas berasal dari oksigen yang dibentuk melalui oksidase NADH

Peningkatan respon inflamasi dan atheroma

Peningkatan pengambilan kolesterol LDL

Ginjal

Peningkatan tekanan intraglomerular

Peningkatan kebocoran protein

Penebalan glomerulus dan fibrosos glomerulus

Peningkatan reabsorpsi sodium

Adrenal

Peningkatan pembentukan aldosteron

Sistem koagulasi

Peningkatan fibrinogen

Peningkatan PAI-1 relatif terhadap faktor aktivasi plasminogen

2.2 Farmakokinetik

Semua golongan penghambat ACE berikatan dengan jaringan dan protein plasma. Obat yang tidak terikat akan dikeluarkan secara cepat terutama oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus, sementara obat yang berikatan dengan jaringan akan mengalami eliminasi lebih lama tergantung dari konsentrasi plasma pada waktu tertentu. Captopril akan diserap dan dikeluarkan secara cepat. Enalapril merukana bentuk inaktif yang membutuhkan proses hidrolisis menjadi bentuk aktif yaitu enalaprilat. Lisinopril merupakan analog dari enalapril dan sudah dalam bentuk aktif.

Jenis penghambat ACE memiliki perbedaan struktur kimia berdasarkan ikatan kimia, potensi, bioavailabilitas, waktu paruh plasma, rute eliminasi, distribusi dan ikatan pada jaringan, dan diberikan dalam bentuk metabolit aktif atau non aktif. Penghambat ACE diklasifikasikan menjadi tiga golongan berdasarkan struktur kimia: Obat yang mengandung gugus sulfhidril (Captopril and analognya), obat yang mengandung karboksialkildipeptida (enalapril dan analognya), dan obat golongan fosforus seperti fosenopril. Sebagian besar merupakan *prodrug*. Penghambat ACE yang lebih baru dieliminasi dari tubuh lebih lama dibandingkan dengan captopril dan lebih poten.

Captopril merupakan prototipe dari penghambat enzim pengubah angiotensin yang mengandung sulfhidril. Golongan penghambat ACE lainnya memiliki gugus karboksil. Captopril memiliki waktu paruh yang pendek. Sebagian besar golongan penghambat ACE dieliminasi di ginjal, kecuali fosinopril, trandolapril dan spirapril sehingga pengaturan dosis perlu dilakukan apabila terdapat gangguan fungsi ginjal. Sebagian besar penghambat ACE

diberikan dalam bentuk inaktif (*prodrug*) dan tetap dalam bentuk tidak aktif sampai terjadi esterifikasi di hati.³

Enalapril larut dalam lemak dan merupakan *prodrug* inaktif dengan penyerapan oral yang baik (60-70%), mencapai konsentrasi plasma yang cepat (dalam waktu 1 jam) dan klirens yang cepat (tidak terdeteksi pada 4 jam) melalui proses de-esterifikasi pada hati menjadi bentuk aktif enalaprilit. Konsentrasi puncak plasma terjadi pada 2-4 jam sesudah pemberian enalapril secara oral. Gangguan fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus < 20 ml/menit) menyebabkan akumulasi enalaprilit secara bermakna dan membutuhkan penurunan dosis. Akumulasi ini disebabkan oleh penurunan pengeluaran obat.³

Lisinopril, diperkenalkan segera sesudah elanapril, merupakan golongan penghambat ACE yang sudah lama berkembang. Lisinopril bersifat *diacid*, menyerupai enalapril tetapi gugus metil diganti dengan butilamino. Pemberian lisinopril 10 mg per oral didapatkan *tmax* 7 jam (rerata 6-8 jam). Penurunan konsentrasi pada serum terjadi dengan waktu paruh 48 sampai 72 jam dengan rerata 30 jam. Terjadi inhibisi 80% aktivitas ACE sesudah 2 jam pemberian lisinopril. Inhibisi ACE masih didapatkan lebih dari 80% pada 24 jam, dan 40% pada 72 jam sesudah pemberian obat. Makanan tidak mempengaruhi bioavailabilitas lisinopril. Lisinopril memiliki ikatan protein yang rendah. Penurunan fungsi ginjal menyebabkan meningkatan konsentrasi lisinopril secara progresif, peningkatan *Tmax* dan perlambatan penurunan konsentrasi serum lininopril. Gangguan fungsi ginjal ringan dan sedang menyebabkan sedikit perubahan farmakokinetik lisinopril. Penurunan laju filtrasi glomerulus dibawah 30 ml/menit berhubungan dengan perubahan besar farmakokinetik dan

membutuhkan penurunan dosis untuk mencegah terjadinya konsentrasi serum yang tinggi.^{4, 5}

Ramipril merupakan *prodrug* yang diubah secara *in vivo* menjadi metabolit aktif ramiprilat. Ramiprilat memiliki aktivitasi enzim pengubah angiotensin yang setara dengan enalaprilat. Penelitian dengan ekskresi radioaktif menemukan bahwa setidaknya 60% dosis obat yang diberikan akan diserap dan mencapai puncak plasma pada 0.3 jam. Ditemukan 56% pada urine dan 40% pada feses. Ikatan protein ramipril sebesar 73% dan ramiprilat sebesar 56%. Konsentrasi puncak ramipril terjadi pada 1,2 jam dan 3 jam untuk ramiprilat. Gangguan fungsi ginjal menyebabkan *Cmax* ramiprilat yang lebih tinggi, *Tmax* lebih Panjang, dan penurunan konsentrasi yang lebih lambat. Perubahan farmakologi terjadi secara bermakna apabila penurunan滤过率 glomerulus dibawah 30 ml/menit/1.73m² dengan peningkatan AUC 3 kali lipat.^{4, 5}

Penghambat ACE dapat ditemukan di plasma dan juga di jaringan, dengan beberapa perbedaan dalam kemampuan berikatan dengan jaringan. Beberapa penelitian menunjukkan manfaat penghambat ACE pada tekanan darah berkorelasi lebih baik pada enzim pengubah angiotensin yang berada pada jaringan dibandingkan dengan darah.

2.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Penghambat ACE dibagi menjadi kerja pendek dan kerja panjang, tergantung pada durasi kerja obat. Kedua jenis ini sama-sama memberikan pilihan obat yang memiliki efefititas yang sama, akan tetapi, jenis penghambat ACE dengan kerja panjang memberikan keuntungan pemberian dosis yang lebih jarang. Tabel 2. 2

merupakan jenis penghambat ACE yang direkomendasikan oleh pedoman terapi gagal jantung dengan dosis awal dan dosis target.⁶

Tabel 2. 2 Jenis obat pencegahan dan terapi gagal jantung dengan fungsi pompa menurun⁶

Obat	Dosis inisial	Dosis target
Penghambat enzim pengubah angiotensin		
Captopril	6,25 mg 3x sehari	50 mg 3x sehari
Enalapril	2,5 mg 2x sehari	10-20 mg 2x sehari
Lisinopril	2,5-5 mg 1x sehari	20-30 mg 1x sehari
Ramipril	1,25-2,5 mg 1x sehari	10 mg 1x sehari
Trandolapril	0,5 mg 1x sehari	4 mg 1x sehari

Indometasin bekerja menghambat sintesis prostaglandin, secara parsial menghambat efek hipotensi penghambat ACE. Penelitian ONTARGET menyatakan kombinasi kedua obat ini dikontraindikasikan karena memberikan efek buruk pada ginjal dan hiperkalemia jika dibandingkan dengan pemberian monoterapi. Peningkatan risiko ini juga terjadi apabila penghambat ACE diberikan bersamaan dengan penghambat *mTOR* seperti everolimus, sirolimus, dan temsirolimus karena dapat meningkatkan risiko angioedema.

Kejadian hiperkalemia meningkat secara bermakna pada pemberian penghambat ACE dengan siklosporin, eplerenone, dropirenone, etinil estradiol, agen substitusi kalium, garam potassium, dan trimethoprim. Pemantauan kadar kalium perlu dilakukan secara ketat apabila diberikan kombinasi obat ini.

Kombinasi penggunaan penghambat ACE dengan penghambat neprilysin (sacubitril) dikontraindikasikan karena dapat menyebabkan peningkatan risiko

angioedema. Tunda pemberian sacubitril/valsartan selama 36 jam pada pasien yang sebelumnya mendapatkan penghambat ACE.

Pemberian kombinasi dengan azatriopin dapat menyebabkan anemia dan leukopenia berat. Kombinasi obat ini harus dihindari. Litium dan penghambat ACE dapat meningkatkan kadar litium dalam darah. Pemantauan kadar litium dalam darah perlu dilakukan secara ketat apabila kombinasi ini digunakan.⁷ Obat anti-inflamasi non steroid sebaiknya tidak dikombinasikan dengan penghambat ACE karena dapat meningkatkan risiko gangguan ginjal.⁸

2.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Penggunaan penghambat ACE merupakan dasar terapi hipertensi dan gagal jantung sejak dua dekade terakhir. Penghambat ACE merupakan modalitas terapi farmakogenetik yang menunjukkan efektivitas biaya dan efikasi yang memuaskan, akan tetapi manfaat penggunaan penghambat ACE juga tidak terlepas dari risiko efek samping yang berpotensi menyebabkan pemberhentian terapi (*withdrawal*). Berdasarkan sebuah studi meta-analisis pertama yang menilai efek samping penggunaan penghambat ACE pada 18.234 pasien gagal jantung atau disfungsi ventrikel menunjukkan bahwa angka pemberhentian terapi akibat munculnya efek samping lebih tinggi pada kelompok terapi penghambat ACE dibandingkan dengan kelompok terapi lainnya, dengan angka pemberhentian terapi sebesar 13.8%.⁹

Selain mempengaruhi kepatuhan pasien dalam berobat, efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan penghambat ACE juga dapat menurunkan pemilihan terapi

dengan regimen tersebut oleh para klinisi. Efek samping berupa hipotensi dan gangguan fungsi ginjal merupakan beberapa faktor yang sering dikhawatirkan oleh klinisi sehingga menyebabkan kekhawatiran dalam menginisiasi terapi penghambat ACE. Dari hasil suatu studi *randomized* diperoleh angka efek samping dan pemberhentian obat yang sama baik di kelompok pasien yang menggunakan plasebo maupun kelompok terapi penghambat ACE, yang mana partisipan studi umumnya lebih sehat dan diperhatikan lebih khusus dibandingkan dengan pasien biasa. Tercatat sebanyak 5–24% pasien mengalami kontraindikasi dan/atau intoleransi terhadap penghambat ACE.¹⁰

Di antara pasien yang memperoleh terapi penghambat ACE, hanya 54–70% pasien yang mengonsumsi dengan dosis efektif yang terbukti dari hasil uji klinis. Dari tiga jenis penghambat ACE yang paling banyak diresepkan, dosis target tercapai sebesar 82% pada penggunaan Lisinopril (1 hari sekali), 58% pada Enalapril (2 kali sehari) dan 46% pada Captopril (3 kali sehari). Berdasarkan sebagian besar studi penggunaan terapi penghambat ACE yang spesifik menunjukkan perlunya titrasi dosis berupa peningkatan frekuensi dosis harian, untuk mencapai dosis target sesuai yang direkomendasikan oleh pedoman terbaru.¹⁰

2.4.1 Batuk

Efek samping penggunaan penghambat ACE yang sering ditemui salah satunya adalah batuk. Keluhan batuk umumnya terjadi pada 5–20% pasien yang mengonsumsi penghambat ACE, umumnya lebih sering terjadi pada wanita dan pada

ras kulit hitam. Efek samping yang terjadi tidak dipengaruhi oleh dosis ataupun jenis dari penghambat ACE. Umumnya keluhan batuk akan muncul 1 minggu sampai 6 bulan dari waktu inisiasi terapi dan keluhan batuk akan hilang dalam 4 hari pasca pemberhentian terapi. Keluhan batuk yang dicetuskan oleh terapi penghambat ACE umumnya dapat ditoleransi oleh sebagian besar pasien, meskipun terdapat 10–15% kasus batuk kering yang sangat mengganggu kualitas hidup pasien.¹¹

Hal yang perlu diperhatikan oleh klinisi adalah batuk bukan merupakan alasan untuk pemberhentian terapi penghambat ACE pada pasien, kecuali jika muncul gangguan yang bermakna pada kualitas hidup pasien. Selain dicetuskan oleh terapi penghambat ACE, batuk juga merupakan salah satu gejala yang dapat termanifestasi pada pasien dengan gagal jantung. Oleh karena itu, klinisi perlu melakukan evaluasi yang komprehensif dalam menentukan pencetusnya. Dalam beberapa kasus terbukti bahwa perubahan formulasi obat kadang dapat menunjukkan perbaikan gejala. Di sisi lainnya, penting bagi klinisi untuk memastikan batuk disebabkan oleh terapi penghambat ACE dan bukan disebabkan oleh gagal jantung itu sendiri.¹¹

Selain batuk, terapi penghambat ACE juga dapat memicu munculnya angioedema. Kasus angioedema terjadi pada 0.1–0.2% pasien dengan Ras Kaukasian, akan tetapi persentase kejadian lebih tinggi pada pasien ras Afrika Amerika. Angioedema merupakan efek samping yang lebih

berat dan dapat mengakibatkan kematian akibat obstruksi saluran napas atas. Hal ini diakibatkan oleh peningkatan konsentrasi bradykinin dan prostaglandin akibat penghambatan kininase. (7)

2.4.2 Hipotensi

Hipotensi dapat terjadi akibat penurunan volume cairan atau hiponatremi (kadar natrium <130 mEq/liter atau <130 mmol/liter). Hipotensi dapat terjadi baik pada pasien yang mendapatkan kombinasi terapi, pasien gagal jantung kongestif, maupun pada pasien hemodialisis. Hipotensi tercatat dapat terjadi pada 7–11% pasien dengan terapi penghambat ACE.¹² Dalam menangani kasus hipotensi, pertama-tama klinisi perlu mengetahui masalah yang mendasari munculnya hipotensi kemudian memperbaiki masalah tersebut. Koreksi dimulai dari dosis yang rendah dan dititrasi perlahan. Pada pasien dengan kadar plasma renin yang tinggi lebih rentan mengalami hipotensi pada dosis pertama.¹³

Kejadian hipotensi sulit untuk diprediksi, akan tetapi efek samping ini umumnya bersifat sementara. Oleh karena itu, hipotensi tidak dapat dijadikan alasan untuk menghentikan terapi penghambat ACE. Selanjutnya, klinisi dapat memberikan pasien terapi penghambat ACE kembali dengan setengah dari dosis awal dan dititrasi hingga mencapai target. Pada pasien yang telah mengkonsumsi diuretik, dosis penghambat ACE perlu diturunkan atau dihentikan selama tiga

hari sebelum mencoba terapi penghambat ACE kembali.¹¹

2.4.3 Gangguan ginjal

Penggunaan terapi penghambat ACE sangat luas dan dapat dipertimbangkan pada pasien yang telah mengalami insufisiensi renal karena tidak bersifat nefrotoksik. Tidak ada kadar kreatinin yang merupakan kontraindikasi mutlak dalam penggunaan terapi penghambat ACE pada kasus insufisiensi renal. Kadar serum kreatinin hingga 3,0 mg/dL atau 27 µmol/L umumnya dianggap aman. Pada pasien gagal ginjal dapat diberikan dosis awal sesuai pedoman dan dosis obat dapat dititrasi perlahan.¹¹

Selama 4 minggu pertama inisiasi terapi, perlu dilakukan pemantauan ketat terhadap kadar kalium dan kreatinin. Kenaikan kadar ureum dan serum kreatinin dapat terjadi pada 2–11% pasien.¹² Pada beberapa pasien dapat terjadi peningkatan kadar serum kreatinin hingga 20%. Akan tetapi hal tersebut tidak dapat menjadi alasan pemberhentian terapi. Di lain sisi, peningkatan serum kreatinin lebih dari 20% merupakan salah satu indikasi bagi klinisi untuk merujuk pasien ke ahli ginjal untuk evaluasi lebih lanjut.¹¹

2.4.4 Gangguan elektrolit

Gangguan elektrolit yang dapat terjadi pada penggunaan penghambat ACE adalah hiperkalemia. Hiperkalemia akibat penghambat ACE disebabkan langsung oleh mekanisme kerjanya yang mana terjadi blokade angiotensin II

yang mencegah sekresi aldosteron. Kejadian hiperkalemia akibat efek samping dari terapi dapat terjadi pada 2–6% pasien.¹² Penggunaan penghambat ACE dikaitkan dengan kejadian hiperkalemia pada 10% hingga 38% pasien rawat inap, sedangkan hiperkalemia dapat terjadi hingga 10% pada populasi rawat jalan dalam waktu 1 tahun setelah inisiasi terapi.¹⁴ Efek samping hiperkalemia umumnya terjadi pada pasien dengan insufisensi renal atau pasien dengan diabetes, dan lebih rentan terjadi pada pasien yang mengonsumsi kalium, pengganti garam, diuretik hemat kalium, penghambat beta dan NSAID. Risiko hiperkalemia meningkat pada pasien dengan gagal ginjal derajat 3 atau lebih berat. Hiperkalemia jarang terjadi pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik. Sebagian besar klinisi akan memberhentikan kalium dan diuretik hemat kalium pada pasien yang akan memulai terapi penghambat ACE.¹¹

Setelah terapi penghambat ACE dimulai, klinisi perlu melakukan pengawasan ketat kadar kalium terutama pada pasien yang berisiko. Salah satu indikasi pemberhentian terapi penghambat ACE adalah jika kadar serum kalium pasien lebih dari 5.7 mEq/L (5.7 mmol/L) dan kadar tersebut semakin meningkat pada pemeriksaan selanjutnya. Peningkatan serum kalium yang tinggi ini dapat terjadi pada 5% pasien dengan terapi penghambat ACE.¹¹

Risiko hiperkalemia pada penggunaan penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) juga tinggi pada pasien dengan gagal

jantung yang umumnya berkomorbiditas dengan gagal ginjal kronis. Penggunaan penghambat ACE, penghambat reseptor angiotensin (ARB) dan MRA telah terbukti bermanfaat juga pada pasien yang berisiko tinggi mengalami hiperkalemia. Akan tetapi dengan semakin meningkatnya penggunaan penghambat RAAS, terutama dengan dosis yang lebih tinggi dan diberikan dalam bentuk kombinasi, hal tersebut dapat meningkatkan kejadian hiperkalemia.¹⁴ Terapi kombinasi ARB dan penghambat ACE berkaitan dengan kejadian efek samping yang lebih banyak.¹⁵

Pada kasus perburukan fungsi ginjal, risiko hiperkalemia dan tingkat penurunan fungsi ginjal harus dievaluasi. Hingga saat ini belum ada pedoman khusus terkait indikasi penurunan maupun pemberhentian terapi. Namun secara umum, pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) <15–30 ml/menit, dosis penghambat ACE dapat diturunkan atau dihentikan, baik sementara atau permanen. Terapi penghambat ACE dapat diberikan kepada pasien hemodialisa namun dibawah pengawalan ketat. Berbeda halnya dengan penghambat ACE, MRA dikontraindikasikan pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) <30 ml/menit.¹⁴

Pada pasien rawat inap yang menerima diuretik intravena, perubahan pada fungsi ginjal yang disertai maupun tidak disertai hipotensi, terapi penghambat ACE dapat digunakan atau dosis terapi diturunkan. Keputusan penggunaan penghambat ACE pada latar ini harus disesuaikan dengan

masing-masing pasien dan hingga saat ini belum ada pedoman penggunaan pada latar tersebut.¹⁴

2.4.5 Pertimbangan lainnya

Neutropenia merupakan efek samping yang jarang terjadi, umumnya muncul pada pasien dengan gangguan ginjal atau gangguan kolagen pada pembuluh darah. Keracunan litium juga jarang terjadi, akan tetapi kadar litium perlu dievaluasi jika pasien juga memperoleh terapi litium.¹⁴

2.4.6 Kontraindikasi

Kontraindikasi pemberian terapi penghambat ACE antara lain pasien dengan riwayat edema angioneurotik, pasien hamil, stenosis arteri renalis, atau riwayat alergi terhadap agen penghambat ACE. Edema angioneurotik, efek samping yang membahayakan jiwa, dapat terjadi pada 0.1–0.2% pasien, umumnya gejala muncul dalam 1 minggu pertama terapi atau dapat terjadi kapan saja. Pada pasien dengan riwayat edema angioneurotik, baik yang disebabkan oleh penghambat ACE, ARB atau kausa lainnya, tidak dianjurkan untuk mendapat terapi penghambat ACE. Kontraindikasi relatif pemberian terapi penghambat ACE antara lain stenosis aorta dan kardiomiopati hipertrofi, karena risiko hipotensi akibat obstruksi tetap.¹⁴

Perempuan usia subur harus diedukasi untuk segera memberi tahu dokter jika mereka hamil selama terapi penghambat ACE. Penghambat ACE tidak teratogenik jika dihentikan selama trimester pertama, tetapi teratogenik pada trimester kedua dan ketiga.¹⁴

2.5 Studi Klinis

2.5.1 Penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) pada HFrEF

Hingga tahun 1970an, terapi standar pada kasus gagal jantung adalah agen digitalis dan diuretik, hingga beberapa studi *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS), *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) dan *Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial II* (V-HeFT II) yang merubah wajah pengobatan gagal jantung selamanya.

V-HeFT II merupakan sebuah pengembangan dari studi sebelumnya yakni *Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial I* (V-HeFT I). Dengan mendasarkan studi penting ini pada pengetahuan bahwa hidralazin dan isosorbide dinitrate yang diberikan bersamaan lebih baik dibandingkan plasebo, Cohn et al. meyakini bahwa studi antara penghambat ACE (Enalapril) terhadap plasebo tidak dapat dibandingkan. Akan tetapi, terdapat uji yang membandingkannya dengan kombinasi hidralazin-nitrat pada pasien dengan gagal jantung derajat ringan-sedang yang mendapat terapi standar gagal jantung, umumnya berupa digoxin atau agen diuretik.¹⁶⁻¹⁸

CONSENSUS merupakan studi *randomized* pertama yang menilai luaran dari penggunaan penghambat ACE (Enalapril) dibandingkan dengan plasebo. Studi dilakukan terhadap 253 pasien gagal jantung dengan derajat NYHA kelas IV. Sebagian

besar pasien studi dengan kardiomiopati iskemik. Selanjutnya, angka kematian mengalami penurunan sebesar 31% pada 1 tahun dan kematian yang disebabkan oleh gagal jantung progresif menurun hingga 50%.^{19, 20}

Studi CONSENSUS dilanjutkan dengan studi SOLVD dengan sampel sebesar 2.569 pasien dengan rata-rata fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi) sebesar 25% dan dilakukan follow-up selama rata-rata 41 bulan. Pada studi SOVLD diperoleh data bahwa terapi penghambat ACE dapat meningkatkan kesintasan. Hal ini terlihat dari penurunan kematian yang tercapai dengan terapi Enalapril dan penurunan kematian paling signifikan pada tahun pertama terapi. Akan tetapi, berbeda dengan hasil SOLVD, studi V-HeFT II menunjukkan bahwa penurunan jumlah kematian pada pasien dengan terapi Enalapril terjadi karena insidensi kematian mendadak yang lebih rendah. Penurunan risiko kejadian kematian mendadak terjadi karena adanya penurunan stimulasi neurohumoral, yang merupakan efek dari penghambat ACE dan tidak dimiliki oleh terapi hidralazin-nitrat. Hidralazin-nitrat dan penghambat ACE memiliki efek vasokonstriksi perifer yang dapat mengurangi risiko kematian akibat gangguan pompa. Akan tetapi, berdasarkan studi V-HeFT II, tidak didapatkan adanya penurunan angka kematian atau rawat inap karena gangguan fungsi pompa jantung.^{16, 19, 21}

Hasil terhadap angka kematian didapatkan konsisten pada dua studi besar tersebut (SOLVD

dan CONSENSUS). Walaupun penurunan angka kematian yang signifikan secara statistik hanya terlihat pada Enalapril, efek yang serupa juga terlihat dengan beberapa agen lainnya. Penurunan angka kematian terutama terjadi karena penurunan kematian akibat gagal jantung progresif, penurunan kematian mendadak, infark miokard, dan stroke.²²

Berdasarkan tiga studi dengan terapi penghambat ACE pada gagal jantung simptomatik, menunjukkan adanya ciri penting yang dapat dilihat pada Tabel 2.3. Studi ini menetapkan peran dari penghambat ACE, secara spesifik dalam studi menggunakan Enalapril, dalam memperpanjang kesintasan hidup pada pasien dengan gagal jantung simptomatik (NYHA kelas II-IV) yang terjadi secara sekunder akibat disfungsi sistolik pada ventrikel kiri. Sebuah meta-analisis yang dilakukan pada 7.105 pasien dari 32 uji klinis meneliti efektivitas penghambat ACE pada pasien yang memiliki gagal jantung. Seluruh pasien yang dianalisis merupakan pasien gagal jantung bergejala (*New York Heart Association* [NYHA] kelas fungsional II-IV), disfungsi sistolik ventrikel kiri.^{22, 23}

Tabel 2. 3 Perbandingan Studi Klinis Penghambat Enzim Pengubah Angiotensin (ACE) pada Gagal Jantung²³

Nama Studi	Keterangan	Rerata Durasi <i>Follow Up</i>	Kesimpulan Utama Studi
CONSENSUS I	Gagal jantung dengan NYHA Kelas IV Enalapril (N = 127) Plasebo (N = 126)	188 hari	Angka kematian 6 bulan Enalapril 26% dan plasebo 44% (RRR = 40%, P = 0,002)
SOLVD (tatalaksana)	Gagal jantung dengan NYHA Kelas II-III Enalapril (N = 1285) Plasebo (N = 1284)	3,5 tahun	Angka kematian total Enalapril 35% dan plasebo 39,7% (RRR = 16%, P = 0,0036)
SOLVD (pencegahan)	Fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 35\%$ Tidak mendapatkan terapi gagal jantung Enalapril dosis hingga 10 mg, 2 kali sehari (N = 2111) Plasebo (N = 2117)	3,1 tahun	Angka kematian pada keseluruhan kausa Enalapril 14,8% dan plasebo 15,8% (RR = 0,94, 95% IK 0,82 – 1,08)

V-HeFT II	Gagal jantung kronis, Rasio CT >0,55 Fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 45\%$ Enalapril 20 mg sehari (N = 403) Hydralazine + ISDN 160 mg sehari (N = 401)	2,5 tahun	Rerata angka kematian 2 tahun dengan terapi Enalapril (18%) lebih rendah dibandingkan Hydralazine + ISDN (25%) ($p = 0,016$) Kombinasi terapi vasodilator nonspesifik menunjukkan perbaikan pada kapasitas latihan dan fungsi ventrikel kiri yang lebih signifikan
-----------	--	-----------	---

Selain menunjukkan adanya manfaat terhadap tingkat kematian, beberapa studi telah menunjukkan bahwa penghambat ACE memperbaiki gejala dan kapasitas latihan pada pasien yang memiliki gagal jantung. Narang dkk meninjau 35 studi *randomized* dengan plasebo terkontrol, *double-blind*, yang mengikutsertakan 3.411 pasien yang membandingkan efek penghambat ACE dengan plasebo terhadap kapasitas latihan pada pasien dengan gagal jantung kronis. Penelitian ini menunjukkan adanya perbaikan pada aspek durasi latihan pada 23 penelitian. Sebagian besar studi (25 dari 33 studi yang menilai indikator perbaikan gejala) menunjukkan adanya perbaikan gejala. Berdasarkan 27 dari 33 studi diperoleh adanya hubungan terapi penghambat ACE pada gejala dan pada kapasitas latihan. Pada 9 studi dengan ukuran sampel lebih dari 50, durasi *follow-up* selama 3-6 bulan, dan menggunakan pemeriksaan *treadmill* menunjukkan adanya perbaikan pada kapasitas latihan dan perbaikan gejala.²³

2.5.2 Penghambat enzim pengubah angiotensin pada HFpEF

Data terkait penggunaan penghambat ACE pada pasien dengan gagal jantung simptomatis dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (HFpEF) hingga saat ini masih terbatas. Studi *Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF)* merupakan studi *randomized, double-blind, placebo-controlled* yang mengevaluasi penggunaan penghambat ACE, perindopril, pada pasien lansia

dengan gagal jantung simptomatik, FEV₁ terjaga dan disfungsi diastolik. Pada akhir studi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perindopril dan placebo terhadap angka kematian atau rawat inap karena gagal jantung (*hazard ratio* (HR) 0,92, 95% CI: 0,70-1,21). Sejumlah besar pasien menghentikan terapi mereka setelah satu tahun pertama dan mulai mengonsumsi penghambat ACE yang telah diketahui jenisnya. Jika analisis hanya terbatas pada tahun pertama, perindopril terbukti menurunkan angka kejadian, dengan penurunan luaran utama (*hazard ratio* (HR) 0,69, 95% CI: 0,47, 1,01, P 1/4 ,055), penurunan angka rawat inap karena gagal jantung (*hazard ratio* (HR) 0,63, 95% CI: 0,41, 0,97, P 1/4 ,033), perbaikan kelas NYHA (P=0,03) dan peningkatan jarak berjalan selama 6 menit (6MWT). Meskipun studi ini tidak menunjukkan adanya manfaat statistik dari pemberian penghambat ACE terhadap angka morbiditas atau mortalitas jangka panjang pada pasien HFpEF, tetapi memberikan kesan adanya perbaikan pada gejala dan kapasitas latihan serta kemungkinan menurunkan angka rawat inap karena gagal jantung pada populasi pasien ini.²³

Dalam studi ini tidak ditunjukkan adanya perbedaan antar kelompok terkait angka rawat inap kembali karena gagal jantung. Akan tetapi, berdasarkan hasil analisis subkelompok menunjukkan bahwa terapi penghambat ACE menurunkan angka rawat inap kembali terkait gagal jantung secara signifikan pada pasien yang berusia lebih dari 75,1 tahun atau yang pasien yang

mendapatkan terapi selama lebih dari 20,9 bulan. Hasil ini hampir sejalan dengan meta-analisis sebelumnya oleh Garg dan Yusuf, yang menunjukkan penurunan angka kematian dan rawat inap total secara signifikan pada penggunaan penghambat ACE. Melalui penelitian ini dapat disimpulkan bahwa dengan ukuran sampel yang kecil dapat menjelaskan hasil negatif dari keseluruhan studi dalam hal rawat inap berulang. Namun tetap diperlukan studi di masa depan untuk mengklarifikasi isu ini.²⁴

2.5.3 Penghambat enzim pengubah angiotensin dalam mencegah gagal jantung

Terdapat tiga buah studi yang mengeksplorasi efek terapi penghambat ACE pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang stabil, tanpa adanya disfungsi ventrikel kiri atau gagal jantung sebelumnya. Studi HOPE yang mengikutsertakan 9.297 pasien menunjukkan bahwa penggunaan Ramipril terbukti dapat menurunkan insidensi gagal jantung hingga 23% ($P<0.001$). Dalam penelitian EUROPA yang menggunakan terapi Perindopril terbukti dapat menurunkan angka rawat inap karena gagal jantung hingga 39%, walaupun penurunan risiko absolut hanya 0.7% karena risiko rendah dari uji kohort. Terapi dengan trandolapril pada penelitian PEACE menurunkan angka rawat inap karena gagal jantung sebesar 23%, walaupun hasil ini merupakan analisis *post-hoc* dan tidak terdapat perbedaan dalam luaran primer antar kelompok terapi sehingga membatasi interpretasi luaran sekunder. Meta-

analisis dari ketiga studi ini menunjukkan bahwa penurunan progresivitas gagal jantung sangat signifikan (2.1% vs 2.7%; P = .0007).¹⁹

Daftar Pustaka

1. Brown NJ and Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1411-20.
2. Jefferson L. Vieira MRM. *Heart Failure*. Philadelphia: Elsevier; 2021.
3. MacFadyen RJ, Meredith PA and Elliott HL. Enalapril Clinical Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships. *Clinical Pharmacokinetics*. 1993;25:274-282.
4. Song JC and White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:207-24.
5. Kelly JG and O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of the newer ACE inhibitors. A review. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19:177-96.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48): 3599-3726
7. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25:20-58.
8. The 6th Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.

9. Agusti A, Bonet S, Arnau JM, Vidal X, Laporte JR. Adverse effects of ACE inhibitors in patients with chronic heart failure and/or ventricular dysfunction: meta-analysis of randomised clinical trials. *Drug Saf.* 2003;26(12):895-908.
10. Bungard TJ, McAlister FA, Johnson JA, Tsuyuki RT. Underutilisation of ACE inhibitors in patients with congestive heart failure. *Drugs.* 2001;61(14):2021-33.
11. Bicket DP. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician.* 2002;66(3):461-8.
12. Goyal A, Cusick AS,, Thielemier B. ACE Inhibitors. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
13. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology*. 8 ed. Stamford: Appleton & Lange; 2001.
14. Sarwar CM, Papadimitriou L, Pitt B, Pina I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(14):1575-89.
15. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, Arutiunov G, Kum LC, McKelvie R, et al. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PLoS One.* 2010;5(4):e9946.
16. Braunwald E. ACE inhibitors - a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):351-3.
17. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, 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):303-10.
18. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-52.

19. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32, vii.
20. 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):1429-35.
21. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
22. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273(18):1450-6.
23. Kazi D, Deswal A. Role and optimal dosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Cardiol Clin.* 2008;26(1):1-14, v.
24. Fu M, Zhou J, Sun A, Zhang S, Zhang C, Zou Y, et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction--a meta analysis of 7 prospective clinical studies. *Int J Cardiol.* 2012;155(1):33-8.

BAGIAN 3

PENGHAMBAT RESEPTOR ANGIOTENSIN (ARB)

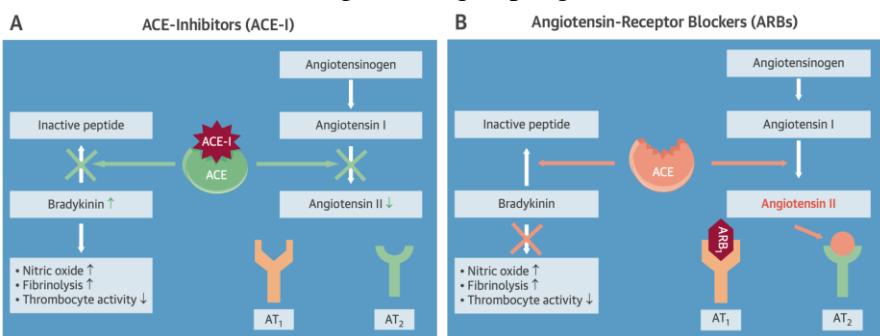
3.1 Mekanisme Kerja Penghambat Reseptor Angiotensin

Sekresi renin oleh sel juktaglomerular ginjal akan mengkatalis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I (AT I) di liver. AT I akan dikonversi menjadi angiotensin II (AT II) oleh *angiotensin converter enzyme* (ACE) dan jalur non-ACE lainnya.¹

Angiotensin II merupakan peptida vasoaktif utama pada sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan bekerja pada dua reseptor, yakni reseptor AT₁ dan AT₂. Aktivasi AT II pada reseptor AT₁ menyebabkan peningkatan tekanan darah akibat kontraksi otot polos vaskular, peningkatan resistensi vaskular sistemik, peningkatan aktivasi simpatik, retensi cairan dan sodium akibat peningkatan reabsorbsi sodium pada tubulus proksimal ginjal.² Reabsorbsi sodium pada tubulus proksimal merupakan akibat langsung dari AT II dan merupakan akibat tidak langsung dari peningkatan produksi aldosteron pada korteks adrenal. Tingginya kadar AT II secara kronik akan menyebabkan proliferasi dari sel otot polos dan sel otot kardiak, disfungsi endothelial, agregasi platelet, peningkatan respon inflamasi dan apoptosis. Di sisi lain, efek pengikatan AT II pada reseptor AT₂ akan menyebabkan vasodilatasi akibat peningkatan produksi *nitric oxide* dan bradikinin.³ Lebih lanjut lagi, aktivasi reseptor AT₂ akan menyebabkan ekskresi sodium renal. Agonisme pada reseptor AT₂ memiliki efek antiproliferatif dan proteksi kardiovaskular.²

Blokade RAAS dapat terjadi pada beberapa tingkatan (gambar 3.1). Penghambat reseptor angiotensin (*Angiotensin*

Receptor Blocker, ARB) bekerja secara selektif dengan menghambat pengikatan angiotensin II ke reseptor AT₁. Karena penghambat ACE bekerja dengan menghambat pembentukan angiotensin II, maka efek yang ditimbulkan oleh ARB serupa dengan efek penghambat ACE, dengan perbedaan ARB tidak menyebabkan efek samping terkait bradikinin yang disebabkan oleh penghambat ACE, seperti batuk dan angioedema.^{4, 5} Namun demikian, beberapa studi menyebutkan bahwa kelebihan manfaat penghambat ACE dibandingkan ARB disebabkan oleh kerjanya dalam menghambat pemecahan bradikinin sehingga meningkatkan kadar sirkulasi bradikinin, yang meskipun zat ini berperan dalam patogenesis terjadinya batuk dan angioedema, namun bradikinin telah terbukti dapat menimbulkan efek vasodilatasi secara bermakna, meningkatkan pelepasan *nitric oxide* serta sintesis prostaglandin vasoaktif.⁶ Sebaliknya karena ARB bekerja secara spesifik pada reseptor AT₁ maka efek kaskade autokrin dengan bradikinin, *nitric oxide* dan prostaglandin vasoaktif secara klinis sangat minimal dibandingkan dengan penghambat ACE.⁶



Gambar 3. 1. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) dan mekanisme kerja ARB dalam menghambat reseptor AT₁⁶

3.2 Farmakokinetik

Karakteristik farmakokinetik dari jenis-jenis ARB dapat dilihat pada Tabel 3.1 di bawah, mencakup waktu paruh, T_{max} (waktu yang diperlukan hingga mencapai konsentrasi plasma maksimum), bioavailabilitas, rute eliminasi, interaksi obat, serta metabolisme sitokrom P450. Semua jenis ARB akan meningkatkan reabsorbsi lithium renal sehingga pemakaian bersama dengan lithium harus dihindari.⁷

Tabel 3.1 Karakteristik farmakologi ARB⁷

ARB	Waktu paruh (jam)	Tmax (jam)	Bioavailabilitas	Rute eliminasi : renal (R), bilier/fekal (B)	Interaksi makanan	Interaksi obat	Metabolisme sitokrom
Losartan	2	1-1.5	33%	35% R; 60% B	Ya ¹	Rifampicin, Fluconazole	2C9, 3A4
Candesartan cilexetil	9	2-5 ²	42%	33% R; 67% B	Tidak	Tidak ada	2C9 (diabaikan)
Valsartan	6	2-4	23%(kapsul), 50%(larutan)	13% R; 83% B	Ya ³	Tidak ada	2C9 (lemah)
Irbesartan	11-15	1.3-3	60-80%	20% R; 80% B	Tidak	Tidak ada	2C9, 3A4 (diabaikan)
Telmisartan	24	0.5-1	43%	<1% R; >97% B	Tidak	Digoxin	Tidak
Olmesartan medoxomil	12-14	1.7-2.5	26%	35-50% R; 50-65% B	Tidak	Tidak ada	Tidak

¹Makanan menghambat absorpsi dan menurunkan Cmax, namun AUC dan EXP-3174 (metabolit aktif) tidak terpengaruh secara signifikan

² Tmax candesartan, metabolit aktifnya

³ Penurunan bioavailabilitas sebesar 40-50%

3.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Tabel 3.2 di bawah menunjukkan jenis dan dosis ARB yang digunakan dalam tatalaksana gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF*).

Tabel 3. 2 Jenis dan dosis ARB pada HFrEF⁸

ARB	Dosis inisial	Dosis target	Dosis rerata yang tercapai di studi klinis
Candesartan	1x4-8 mg	1x32 mg	24 mg (dosis total/hari)
Losartan	1x25-50 mg	1x50-150 mg	129 mg (dosis total/hari)
Valsartan	1x20-40 mg	2x160 mg	254 mg (dosis total/hari)

3.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Golongan ARB memiliki tolerabilitas yang sangat baik dan profil efek samping yang minimal. Efek samping dan kontraindikasi dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. 3 Efek samping dan kontraindikasi ARB⁴

Efek samping
Batuk – jarang
Hipotensi – bervariasi (perhatian pada stenosis arteri renalis, gagal jantung berat)
Deteriorasi fungsi renal
Angioedema – jarang
Gagal ginjal – jarang, risiko dengan stenosis arteri renalis bilateral
Hiperkalemia – pada gagal ginjal, terutama jika digunakan dengan diuretik hemat kalium
Perhatian dan kontraindikasi
Kehamilan pada semua trimester
Gagal ginjal berat (berhati-hati bila kreatinin > 2.5-3 mg/dl)
Hiperkalemia (K > 5.5 mmol/L)

Stenosis arteri renalis bilateral

Stenosis aorta berat atau kardiomiopati obstruktif

3.5 Studi Klinis

Mengingat mekanisme kerja kedua obat yang berbeda, awalnya dianggap bahwa ARB akan memberikan manfaat yang lebih dibandingkan penghambat ACE. Namun terlepas dari manfaat secara teoritikal, bukti klinis efektivitas ARB pada pasien HFrEF kurang kuat dibandingkan dengan penghambat ACE. Pada studi Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*), penambahan valsartan ke terapi HFrEF standar termasuk Penghambat ACE tidak meningkatkan kelangsungan hidup, namun menurunkan kejadian gabungan morbiditas dan mortalitas, sebagian besar melalui penurunan rawat inap karena gagal jantung.⁹

Studi CHARM (*Candesartan in Heart Failure : Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) mengevaluasi penggunaan candesartan pada populasi pasien gagal jantung EF \leq 40% NYHA kelas fungsional II-IV dalam menurunkan kejadian gabungan kematian kardiovaskular atau rawat inap karena gagal jantung. Studi ini terdiri atas 2 studi paralel yakni CHARM-*Alternative* untuk pasien yang tidak dapat toleransi penghambat ACE, serta CHARM-*Added* untuk pasien yang telah menerima penghambat ACE. Subjek HFrEF yang menerima candesartan memiliki luaran yang lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan subjek yang menerima placebo pada studi CHARM-*Alternative* dan CHARM-*Added*.¹⁰ Secara khusus, studi CHARM-*Alternative* menunjukkan bahwa candesartan dapat ditoleransi dengan baik pada pasien HFrEF simptomatik yang sebelumnya mengalami intoleransi dengan penghambat ACE, menghasilkan penurunan risiko relatif 20% terhadap kematian kardiovaskular dan berkurangnya rawat inap karena gagal jantung.¹¹ Meskipun studi

CHARM-*Added* menunjukkan manfaat candesartan dalam hal penurunan kejadian gabungan angka kematian kardiovaskular atau rawat inap karena gagal jantung, namun kombinasi candesartan dengan penghambat ACE dan penyekat beta menyebabkan efek samping peningkatan kreatinin dan hiperkalemia yang lebih tinggi.¹² Kombinasi penggunaan penghambat ACE, ARB serta antagonis reseptor mineralokortikoid (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist, MRA*) tidak dianjurkan karena tingginya risiko hiperkalemia dan kurangnya bukti efektivitas kombinasi ketiganya.⁴

Perbandingan langsung antara penghambat ACE dan ARB dilakukan dalam studi ELITE-II (*The Evaluation of Losartan in the Elderly Study II*) dimana studi ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan dalam hal mortalitas antara losartan dibandingkan captopril pada subjek usia lanjut dengan HFrEF.¹³

Meskipun kedua golongan obat mungkin memiliki efek yang sama, namun ARB sebaiknya hanya direkomendasikan sebagai alternatif jika pasien intoleran dengan penghambat ACE karena efek samping batuk, ruam kulit atau edema angioneurotik. Sementara efek samping lainnya seperti hipotensi, difungsi renal dan hiperkalemia, adalah serupa untuk kedua golongan obat (Tabel 3. 3).⁴ Meskipun telah banyak studi klinis yang mengevaluasi manfaat golongan ARB, namun tidak ada jenis ARB yang terbukti dapat menurunkan mortalitas semua penyebab (*all-cause mortality*) dalam studi-studi klinis tersebut.¹⁴

Untuk pasien dengan stadium B klasifikasi ACC/AHA (pre-gagal jantung), maka terdapat dua studi besar yang mencoba membandingkan ARB dengan penghambat ACE setelah kejadian infark miokard. Studi VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*) yang menginklusi sekitar 25% pasien dengan disfungsi ventrikel kiri asimptomatis menunjukkan manfaat valsartan yang setara dengan captopril dalam hal mortalitas dan kejadian

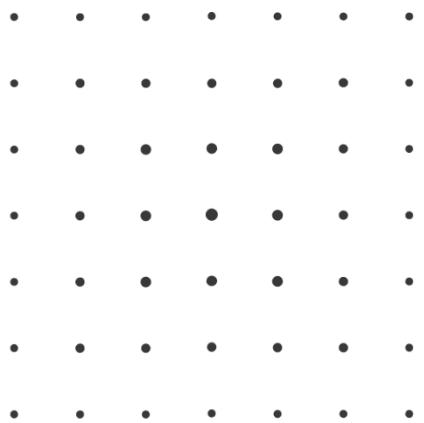
kardiovaskular lainnya.¹⁵ Sementara pada studi OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), losartan tidak memenuhi kriteria non-inferioritas untuk mortalitas dibandingkan dengan captopril.¹⁶ Sampai saat ini belum ada studi klinis yang secara spesifik mengevaluasi penggunaan ARB pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri asimptomatik tanpa adanya riwayat infark miokard.⁸

Daftar Pustaka

1. Maggioni AP. Efficacy of Angiotensin receptor blockers in cardiovascular disease. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2006;20(4):295-308.
2. Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:749-59.
3. Maggioni AP, Latini R. The angiotensin-receptor blockers: from antihypertensives to cardiovascular all-round medications in 10 years. *Blood Press.* 2002;11(6):328-38.
4. Bhatt DL. Opie's Cardiovascular Drugs A Companion to Braunwald's Heart Disease 9th Edition: Elsevier Saunders; 2021.
5. Weber MA. The angiotensin II receptor blockers: opportunities across the spectrum of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2002;3(4):183-91.
6. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(13):1474-82.
7. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015;38(1):33-54.
8. 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 May 3;145:e895–e1032

9. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(23):1667-75.
10. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110(17):2618-26.
11. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
12. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
13. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48): 3599-3726
15. Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JV, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, et al. VALSartan In Acute

- Myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. European Journal of Heart Failure. 2003;5(4):537-44.
16. Dickstein K, Kjekshus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet. 2002;360(9335):752-60.



BAGIAN 4

PENGHAMBAT NEPRILYSIN DAN RESEPTOR ANGIOTENSIN (ARNI)

4.1 Mekanisme Kerja

4.1.1 Peran Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) dan *Peptida Natiuretik* (NPs) pada Gagal Jantung

Konsekuensi aktivasi RAAS dan sistem saraf simpatik pada patogenesis gagal jantung sudah banyak diketahui, sebagaimana juga keuntungan terapeutik dari penghambat RAAS dalam memperbaiki luaran gagal jantung. Semakin banyak bukti eksperimental dan klinis yang menunjukkan bahwa sistem peptida natriuretik (NPs) yang memediasi efek menguntungkan kardiorenal, juga terganggu dalam gagal jantung.¹

Gagal jantung kronik merupakan suatu kondisi progresif yang dikarakteristikkan dengan adanya peningakatan tekanan pengisian jantung, penurunan curah jantung dan penurunan pengiriman oksigen jaringan. Abnormalitas hemodinamik ini terjadi akibat aktivasi RAAS dan sistem saraf simpatik untuk menjaga perfusi organ vital. Pada awalnya, hal ini berfungsi sebagai respon kompensasi akut, namun aktivasi yang berkepanjangan berkontribusi dalam patofisiologi gagal jantung, yang menghasilkan abnormalitas kardiorenal progresif, termasuk hipertrofi miokardial, fibrosis dan apoptosis, peningkatan tahanan vaskular sistemik, dan peningkatan retensi sodium dan air.¹

Sistem NP meliputi tiga peptida yang mirip secara struktural dengan kemampuan protektif kardiorenal: *atrial natriuretic peptide* (ANP), *B-type natriuretic peptide* (BNP), dan *C-type natriuretic peptide*

(CNP). ANP dan BNP diekspresikan utamanya pada jantung dan dilepaskan oleh kardiomiosit sebagai respon terhadap regangan mekanikal. CNP berasal dari sel endotel dan renal dan disekresikan sebagai respon terhadap agonis endothelium-dependen dan sitokin proinflamasi. Retensi sodium dan air serta vasokonstriksi disebabkan oleh aktivasi RAAS dan sistem saraf simpatetik, dan kerja vasopressin mengakibatkan peningkatan preload dan afterload ventrikel serta peningkatan regangan dinding yang akhirnya menghasilkan produksi pre-pro B-type NP (BNP) yang terbelah menjadi BNP dan N-terminal proBNP (NT-proBNP). Pelepasan NP juga ditentukan oleh kadar neurohormon lain seperti angiotensin II dan endotelin. Peptida BNP bertindak untuk meningkatkan natriuresis dan vasodilatasi (NT-proBNP inaktif secara fisiologis). Regangan atrial mengakibatkan produksi pre-proatrial atau A-type NP dan pada akhirnya ANP.²

4.1.2 Penghambatan Neprilysin

Pada awalnya disangkakan bahwa sistem NP diregulasi pada gagal jantung akibat kadar total imunoreaktif ANP dan BNP yang tinggi, hal ini akibat terganggunya proses perubahan proBNP ke aktif BNP dan hal ini menjelaskan respon fisiologi yang menumpul terhadap kadar imunoreaktif total BNP yang tinggi yang terlihat pada pasien gagal jantung. Sehingga pada kondisi gagal jantung lanjut dapat terlihat defisiensi NP. Lebih jauh lagi, ekspresi dan aktivasi neprilysin meningkat pada pasien gagal jantung, sehingga meningkatkan kecepatan degradasi NP dan berkontribusi dalam menurunkan kadar aktif NP.² Ketika kadar NP tinggi, seperti pada gagal jantung, neprilysin atau *neutral endopeptidase* (NEP) menjadi sumber utama metabolisme. ANP menjadi target utama dari aksi kerja NEP. NEP

bertanggungjawab terhadap metabolisme lebih dari 50 substrat, NEP juga bertanggungjawab terhadap degradasi bradikinin, substansi P, adrenomedullin, angiotensin II dan endotelin-1. Akibatnya, akitvasinya maupun penghambatannya dapat menghasilkan efek yang kompleks. Sehingga keuntungan yang didapat dari penghambatan NEP lebih dari sekedar meningkatkan ketersediaan NP. Secara khusus, penurunan metabolisme bradikinin mungkin menjadi penting karena kadar bradikinin yang tinggi meningkatkan vasodilatasi yang dimediasi NO dan dapat memodulasi prakondisi iskemik. Bradikinin juga sebagai substrat P, dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, oleh karena itu juga dapat terlibat dalam perkembangan terjadinya angioedema, yang merupakan efek samping potensial dari penghambatan NEP. Penghambatan NEP juga meningkatkan kadar adrenomedullin, dimana proadrenomedullin mungkin memiliki efek hipotensi dengan menurunkan pelepasan katekolamin perifer, meningkatkan natriuresis dan vasodilatasi cAMP, NO dan sistem prostaglandin ginjal.³ Sacubitril, penghambat neprilysin, merupakan suatu prodrug yang diaktivasi menjadi metabolit aktif ‘Sacubitrilat’ (LBQ657) dengan dietilasi melalui esterase.⁴

Di sisi lain, penghambatan NEP meningkatkan kadar angiotensin II dan endotelin-1 yang keduanya terlibat dalam kontraksi pembuluh darah dan fibrosis, menghasilkan suatu konsekuensi pengurangan yang menguntungkan dari peningkatan NP. Selain itu, NEP mengubah angiotensin I menjadi angiotensin 1-7, yang menyebabkan efek vasodilatasi, antiproliferative, dan natiuretik melalui aktivasi reseptor. Oleh karena itu, penghambatan NEP akan meningkatkan konversi substrat menjadi angiotensin

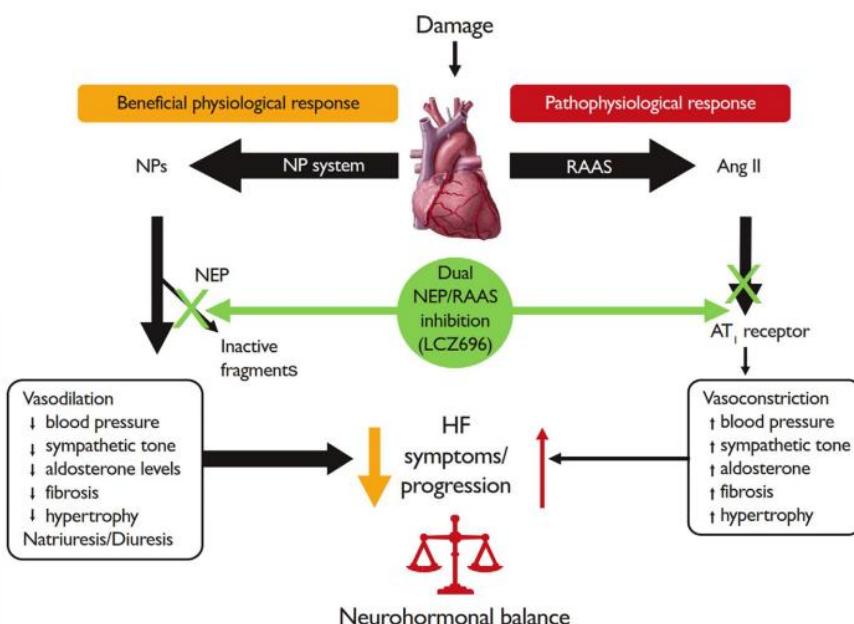
I sehingga mempotensiasi RAAS dan menetralkan keuntungan dari augmentasi NP. Hal ini menjadi dasar rasional perlunya penghamabtan NEP bersamaan dengan blokade RAAS.^{3,5}

4.1.3 Penghambatan Neprilysin dan Reseptor Angiotensin

Penghambat ACE sudah diketahui dapat memperbaiki luaran pada gagal jantung, sehingga menjadi logis awalnya untuk mengkombinasikan penghambat ACE dengan penghambat neprilysin. Kombinasi penghambat ACE dan neprilysin omapatrilat diuji pada sebuah studi *randomized, double-blind*, yang besar melawan enalapril 10 mg dua kali sehari pada studi *Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events* (OVERTURE). Pada hasilnya terlihat kejadian angio-edema jauh lebih tinggi pada kelompok omapatrilat. Baik ACE maupun neprilysin memecah bradykinin dan omapatrilat juga menghambat aminopeptidase P yang juga mengkatabolisme bradykinin. Karena itu, potensi berlebihan yang tidak diharapkan dari bradykinin dan menghasilkan angka kejadian yang tinggi dari angio-edema membawa kepada penghentian perkembangan klinis dari obat ini.^{2,6}

Valsartan menghambat efek angiotensin-II dengan menghambat reseptor tipe-I (AT1) secara selektif, dan secara bersamaan menghambat pelepasan *angiotensin-II-dependent aldosteron*. Menggabungkan penghambat reseptor angiotensin (ARB) dan penghambat neprilysin merupakan langkah logis berikutnya dan merupakan solusi potensial terhadap masalah yang terjadi pada omapatrilat. Penghambat neprilysin dan reseptor angiotensin (ARNI), sacubitril/valsartan (dulunya dikenal dengan nama LCZ696) didisain dengan

tujuan penghambatan neprilysin bersamaan dengan memblokade efek samping RAAS dan menurunkan potensi bradykinin. Obat LCZ696 terbuat dari ARB valsartan dan prodrug penghambat neprilysin sacubitril. Metabolit aktif sacubitril, sacubitrilat (LBQ657), tidak menghambat aminopeptidase P, sehingga risiko angio-edema diharapkan lebih sedikit dibanding dengan omapatrilat.^{4,5,7,8}



Gambar 4. 1 Mekanisme Kerja Sacubitril/Valsartan.
(Disadur dari Sacubitril/Valsartan: A Novel Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor. Indian Heart Journal. 2018)

Sacubitril/valsartan diberikan dua kali sehari, menghasilkan penghambatan neprilysin dan RAAS selama periode 24 jam, sehingga mengatasi keterbatasan dari studi OVERTURE dimana omapatrilat diberikan dengan dosis besar tunggal satu kali sehari. Pendekatan ini berkontribusi dalam kejadian signifikan hipotensi dini paska dosis yang

terlihat pada omapatrilat namun tidak memberikan penghambatan ACE dan neprilysin yang berkelanjutan selama 24 jam. Paparan sistemik yang diberikan sacubitril/valsartan 97 mg/103 mg (200 mg LCZ696) ekuivalen dengan 160 mg valsartan dan neprilysin dapat terhambat sepenuhnya sampai dengan 12 jam.^{2,7–10}

4.2 Farmakokinetik

Administrasi oral LCZ696 memberikan paparan sistemik bersamaan dengan AHU377, yang dimetabolisme menjadi penghambat neprilysin aktif LBQ657 dan valsartan. Absorpsi sacubitril/valsartan dan konversi sacubitril (prodrug) menjadi sacubitrilat (penghambat neprilysin) berlangsung cepat dengan plasma konsentrasi sacubitril, sacubitrilat dan valsartan terjadi dalam 0,5, 1,5 – 2,0, dan 2,0 – 3,0 jam secara berurutan. Dengan peningkatan dosis dua kali lipat, peningkatan kurva area di bawah (AUC) konsentrasi plasma-waktu proporsional untuk sacubitril, ~1,9 kali lipat untuk sacubitrilat, dan ~1,7 kali lipat untuk valsartan pada subjek sehat. Dengan administrasi dua kali sehari secara multipel, kestabilan konsentrasi plasma maksimum tercapai dalam 3 hari, tanpa adanya akumulasi sacubitril dan valsartan, sedangkan ~1,6 kali lipat untuk akumulasi sacubitrilat.^{4,11}

Sacubitril, sacubitrilat dan valsartan berikatan kuat dengan protein plasma (94-97%) dengan rerata volume distribusi valsartan dan sacubitril berkisar 75 L dan 103 L secara berurutan. Sacubitril mudah dikonversi menjadi sacubitrilat dengan esterase yang kemudian tidak dimetabolisme lebih lanjut. Valsartan dimetabolisme minimal, hanya berkisar 20% dari dosis yang dikembalikan sebagai metabolit.⁴

Sacubitril dieliminasi secara dominan sebagai sacubitrilat melalui ginjal; valsartan dieliminasi terutama melalui rute bilier. Sacubitril, sacubitrilat dan valsartan

dieliminasi dari plasma dengan waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$) berkisar 1,4 jam, 11,5 jam dan 9,9 jam, secara berurutan. Sacubitril/valsartan jarang dikeluarkan dari sirkulasi sistemik oleh hemodialisis karena ikatan protein yang tinggi.^{4,11}

Usia, jenis kelamin, atau etnis tidak mempengaruhi farmakokinetik sacubitril/valsartan. Pada pasien gagal jantung dibandingkan subjek sehat, AUC konsentrasi plasma-waktu dari sacubitril, sacubitrilat, dan valsartan lebih tinggi berkisar 1,6, 2,1, dan 2,3 kali lipat secara berurutan. Gangguan ginjal tidak memiliki dampak signifikan pada AUC konsentrasi plasma-waktu dari sacubitril dan valsartan, sementara AUC plasma konsentrasi-waktu dari sacubitrilat berhubungan dengan derajat fungsi ginjal (1.3, 2.3, 2.9, dan 3.3 kali lipat dengan gangguan ginjal ringan, sedang, dan berat, serta penyakit ginjal tahap akhir, secara berurutan). Gangguan hati sedang meningkatkan AUC konsentrasi plasma-waktu dari valsartan dan sacubitrilat 2.1 kali lipat.¹¹

4.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Dosis awal sacubitril/valsartan adalah 49 mg/51 mg dua kali sehari. Dosis dapat ditingkatkan setiap 2 – 4 minggu sesuai toleransi pasien sampai dengan dosis maksimum 97 mg/103 mg dua kali sehari. Dosis awal 24 mg/26 mg dua kali sehari direkomendasikan pada pasien yang sedang menggunakan penghambat ACE atau ARB, yang sebelumnya mendapatkan agen-agen tersebut dengan dosis rendah, pasien dengan gangguan ginjal berat (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) dan pasien dengan gangguan hepar sedang (klasifikasi Child-Pugh Kelas B, 7 – 9 poin). Pada keadaan terjadi hipotensi, gangguan ginjal atau hiperkalemia, segera lakukan evaluasi terhadap penyebab potensial terjadinya keadaan tersebut dan lakukan perubahan yang sesuai. Sebagai contoh, turunkan dosis obat-obatan penurun tekanan darah non-esensial lain,

penyesuaian dosis diuretik, penghentian obat-obatan lain seperti obat antiinflamasi non steroid. Tentu saja penurunan dosis atau penghentian sacubitril/valsartan juga harus dipertimbangkan pada skenario di atas setelah penilaian pasien. Tidak dibutuhkan dosis penyesuaian untuk gangguan ginjal ringan sampai sedang dan gangguan hepar ringan (klasifikasi Child-Pugh A).^{2,4}

Karena metabolisme sacubitril/valsartan yang diperantarai enzim CYP450 minimal, pemberian bersamaan dengan obat-obatan yang mempengaruhi enzim CYP450 diperkirakan tidak akan mempengaruhi farmakokinetik sacubitril/valsartan. Studi interaksi obat khusus menunjukkan bahwa pemberian bersama furosemide, warfarin, digoxin, carvedilol, kombinasi levonorgestrel/ethinyl estradiol, amlodipine, omeprazole, hydrochlorothiazide, metformin, atorvastatin, dan sildenafil, tidak mengubah paparan sistemik terhadap sacubitril/valsartan.⁴

Sacubitril/valsartan tidak boleh diberikan bersamaan dengan ARB atau penghambat renin lainnya akibat risiko gangguan ginjal dan hiperkalemia, atau dengan penghambat ACE akibat risiko gangguan ginjal, hiperkalemia dan angioedema. Akibat risiko potensial terjadinya angioedema jika diberikan bersamaan dengan penghambat ACE, sacubitril/valsartan tidak boleh diinisiasi setidaknya 36 jam setelah menghentikan penghambat ACE.²

Penggunaan bersamaan dengan diuretik hemat kalium (misalnya spironolakton, triamterene, amiloride), suplemen potassium, atau substitusi garam yang mengandung kalium dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi kalium serum. Pada pasien yang lanjut usia, terjadinya volume deplesi (termasuk mereka yang menjalani terapi diuretik), atau dengan gangguan fungsi ginjal, penggunaan bersama NSAID, termasuk inhibitor COX-2, dapat menyebabkan membruknya fungsi ginjal,

termasuk kemungkinan gagal ginjal akut. Efek ini biasanya reversibel meskipun pemantauan berkala fungsi ginjal tetap harus dilakukan. Pemberian bersamaan dengan lithium dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi lithium serum dan toksitas lithium.⁴

Tabel 4. 1 Dosis inisiasi dan dosis titrasi untuk sacubitril/valsartan pada populasi dengan HFrEF. (*Disadur dari The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use sacubitril/valsartan. Heart 2016.*)

Populasi dengan HF-rEF	Dosis inisiasi sacubitril/valsartan	Uptitrasi dan target dosis
Karakteristik pasien tidak memerlukan perhatian atau pengurangan dosis	49mg/51mg dua kali sehari	Uptitrasi dengan menggandakan dosis setiap 2-4 minggu sampai target dosis 97mg/103mg dua kali sehari tercapai
Saat ini mengkonsumsi penghambat ACE (ACEi) atau ARB dosis rendah atau target dosis rendah+	24mg/26mg dua kali sehari	
Tidak ada Riwayat penggunaan penghambat ACE (ACEi) atau ARB	24mg/26mg dua kali sehari	
eGFR <30ml/min/m ² +	24mg/26mg dua kali sehari	
Gangguan hepar moderate (Child-Pugh Class B)	24mg/26mg dua kali sehari	
Lansia	24mg/26mg dua kali sehari	

4.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Fungsi ginjal dan potassium harus dimonitor seperti penggunaan penghambat RAAS lainnya. Begitu juga dengan tekanan darah harus dimonitor dan disarankan untuk tidak menginisiasi obat pada pasien dengan tekanan darah sistolik <100 mmHg sesuai dengan kriteria eksklusi dari studi sacubitril/valsartan. Jika terjadi angioedema sebaiknya dilakukan penghentian obat dan tatalaksana dengan terapi yang sesuai harus diberikan sampai selesai.²

Efek samping obat yang signifikan secara klinis termasuk hipotensi (18%), hiperkalemia (12%), batuk (9%), pusing (6%), ortostasis (2,1%), angioedema ($<1\%$), gangguan fungsi ginjal (reversibel), risiko demensia (secara teoritikal).⁴ Sacubitril/valsartan dikontraindikasikan pada:

- Pasien dengan riwayat angioedema yang berhubungan dengan penggunaan penghambat ACE atau ARB sebelumnya.
- Diketahui stenosis arteri renalis bilateral
- Kehamilan atau risiko hamil dan periode menyusui
- Pasien dengan hipersensitivitas terhadap komponen atau diketahui reaksi alergi atau efek samping lain (obat-obatan tertentu)
- Pasien dengan hipersensitivitas terhadap komponen atau diketahui reaksi alergi atau efek samping lain (obat-obatan tertentu)
- Pasien dengan hipersensitivitas terhadap komponen atau diketahui reaksi alergi atau efek samping lain (obat-obatan tertentu)
- Pasien dengan gangguan ginjal berat (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) atau gangguan hepar (klasifikasi Child-Pugh Kelas B dan C, >7 skor poin)
- Hipotensi simtomatik atau tekanan darah sistolik <90 mmHg (PARADIGM-HF menyertakan pasien dengan TDS >95 mmHg pada randomisasi)

- Penggunaan bersamaan penghambat ACE. Jangan berikan dalam waktu 36 jam setelah berhenti dari atau ke penghambat ACE.
- Penggunaan bersamaan aliskiren pada pasien diabetes.^{4,12}

4.5 Studi Klinis

Tabel 4. 2 Uji klinis utama tentang efek sacubitril/valsartan pada hasil kardiovaskular.

Studi; tujuan	Populasi Studi	Design	Hasil
PARADIGM-HF (dan pasca analisis hoc) Perbandingan Efikasi LCZ696 vs enalapril pada pasien dengan HFrEF (FEVKi $\leq 35\%$)	Pasien dengan HFrEF simptomatik (kelas fungsional NYHA II sampai IV), dan peningkatan kadar peptida natriuretik tipe B atau rawat inap karena gagal jantung dalam 12 bulan sebelumnya; n = 8442	<i>Multicenter, randomized, double- blind study</i>	LCZ696 mengurangi komposit primer kematian kardiovaskular atau rawat inap karena gagal jantung lebih banyak dari enalapril; LCZ696 mengurangi titik akhir sekunder lebih dari enalapril: <ul style="list-style-type: none">• setiap kematian kardiovaskular;• rawat inap pertama karena gagal jantung yang memburuk;• semua penyebab kematian Selain itu, grup LCZ696 memiliki lebih sedikit rawat inap karena gagal jantung yang memburuk, lebih sedikit kebutuhan untuk mendapat perawatan intensif, agen inotropik positif intravena, dan untuk memiliki

			implantasi perangkat gagal jantung atau transplantasi jantung ⁵
Studi; tujuan	Populasi Studi	Design	Hasil
TRANSITION Untuk menilai keamanan dan tolerabilitas dimulainya terapi dengan LCZ696 saat masih di rumah sakit atau setelah keluar dari rumah sakit	Pasien HFrEF dirawat di rumah sakit untuk ADHF, setelah stabilisasi n = 1002	<i>Multicenter, randomized, open-label, parallel-group study</i>	Percentase pasien yang memakai target dosis sacubitril/valsartan 200 mg dua kali sehari selama 10 minggu pasca randomisasi adalah sama di antara pasien yang mulai memakai LCZ696 selama rawat inap atau setelah dipulangkan ¹³
PIONEER-HF Untuk menilai persentase perubahan dari baseline pada kadar NTproBNP dengan LCZ696	Pasien HFrEF dirawat di rumah sakit karena ADHF setelah stabilisasi n = 736	<i>Multicenter, randomized, double-blind study</i>	LCZ696 menyebabkan pengurangan konsentrasi NTproBNP daripada terapi dengan enalapril pada 4 dan 8 minggu; LCZ696 menyebabkan penurunan kadar <i>high-sensitivity cardiac troponin T</i> ; LCZ696 menyebabkan tingkat rawat inap berulang yang lebih rendah untuk gagal jantung ¹⁴

Studi; tujuan	Populasi Studi	Design	Hasil
TITRATION Untuk menilai tolerabilitas dari inisiasi/uptritrasi LCZ696 dari 50 hingga 200 mg dua kali sehari lebih dari 3 dan 6 minggu	Pasien dengan HFrEF simptomatik (kelas fungsional NYHA II sampai IV) + satu atau lebih dari persyaratan kelayakan tambahan berikut: untuk pasien rawat jalan yang sedang dirawat dengan penghambat ACE/ARB, dosisnya harus telah stabil setidaknya selama 2 minggu; diklasifikasikan sebagai penghambat ACE/ARB-naïve, pasien harus tidak menggunakan penghambat ACE/ARB selama setidaknya 4 minggu; pasien rawat inap harus penghambat ACE/ARB-naïve, atau pada dosis yang dapat ditoleransi dari penghambat ACE/ARB saat penyaringan n = 429	<i>Multicenter, randomized, double bind, parallel study</i>	Inisiasi/uptritrasi LCZ696 dari 50 hingga 200 mg dua kali sehari memiliki profil tolerabilitas sejalan dengan perawatan gagal jantung lainnya. ¹⁵

Studi; tujuan	Populasi Studi	Design	Hasil
PARAGON Untuk membandingkan LCZ696 dan valsartan dalam penurunan kematian kardiovaskular dan total rawat inap karena gagal jantung pada HFpEF	Pasien dengan NYHA kelas II – IV, EF $\geq 45\%$, peningkatan NT-proBNP, dan ada penyakit jantung struktural n = 4822	<i>Multicenter, randomized, double- blind clinical trial</i>	Sacubitril/valsartan tidak menunjukkan penurunan angka rawat inap total yang signifikan terhadap gagal jantung dan kematian kardiovaskular pada pasien HFpEF ¹⁶

Studi; tujuan	Populasi Studi	Design	Hasil
PARAMOUNT Untuk menilai efikasi LCZ96 vs valsartan untuk mengubah kadar NTproBNP dari baseline	Pasien dengan tanda dan gejala gagal jantung, ≥ 40 tahun, dengan NTproBNP ≥ 400 pg/mL dan FEVKi $\geq 45\%$, saat menjalani terapi diuretik aktif n = 301	<i>Multicenter, randomized, double-blind study</i>	Penurunan NTproBNP pada 12 minggu setelah memulai pengobatan adalah lebih besar pada kelompok LCZ696. LCZ96 juga mampu memperbaiki ukuran LA dan kelas NYHA (titik akhir sekunder) ¹⁷
PARAMETER Untuk menilai efikasi LCZ696 versus olmesartan dalam mengurangi kekakuan arteri	Pasien lanjut usia (usia 60 tahun) dengan hipertensi sistolik dan tekanan nadi >60 mmHg n = 454	<i>Multicenter, randomized, double-blind study</i>	LCZ696 mengurangi tekanan darah sistolik aorta sentral lebih banyak dari olmesartan dan menurunkan tekanan darah aorta brakialis dan sentral rawat jalan 24 jam ¹⁸

Studi; tujuan	Populasi Studi	Design	Hasil
LIFE Study (HFN-LIFE) Untuk menilai AUC baseline NT-proBNP hingga minggu ke 24 terapi sacubitril/valsartan dibandingkan dengan valsartan	Pasien <i>advanced heart failure</i> , HFrEF, NYHA kelas fungsional IV, peningkatan NT-proBNP ≥ 800 pg/ml, dan ≥ 1 temuan objektif <i>advanced heart failure</i> n = 335	<i>Multicenter, double-blind, randomized clinical trial</i>	Pada pasien dengan gagal jantung kronik lanjut dengan penurunan fraksi ejeksi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara sacubitril/valsartan dan valsartan terhadap penurunan kadar NT-proBNP ¹⁹
PARALLAX Untuk menilai superioritas LCZ696 dibandingkan terapi medis individualisasi terhadap komorbid dalam penurunan NT-proBNP dan perbaikan kapasitas olahraga dan gejala gagal jantung pada pasien HFpEF	Pasien gagal jantung dengan FEV ₁ >40%, peningkatan NT-proBNP, penyakit jantung structural, dan penurunan QOL n = 2572	<i>Multicenter, double-blind, randomized, parallel group, active controlled study</i>	Sacubitril/valsartan dibandingkan dengan tatalaksana standar penghambat sistem renin angiotensin atau placebo menunjukkan penurunan signifikan yang besar NT-proBNP pada minggu ke 12, namun tidak memberikan perbaikan jarak 6MWT pada minggu ke 24 yang signifikan ²⁰

Daftar Pustaka

1. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: A novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012;9:1-9.
2. Jhund PS, McMurray J JV. The neprilysin pathway in heart failure: A review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016;102:1342-1347.
3. Volpe M, Rubattu S, Battistoni A. ARNi: A novel approach to counteract cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20.
4. Dargad RR, Prajapati MR, Dargad RR, Parekh JD. Sacubitril / valsartan : A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Indian Heart J.* 2018;70:S102-S110.
5. McMurray J JV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
6. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J, Swedberg K, Study O. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure. 2002;2002:920-926.
7. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefk MP, Care I, Saar H. Blood-pressure reduction with LCZ696 , a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin : a randomised , double-blind , placebo-controlled , active comparator study.
8. Hedge LG, Yu C, Renner T, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T, Cheruvu M, Olsufka R, Sandvik ER, Lane CE, Budman J, Hill CM, Klein U, Hedge SS. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:495-504.
9. Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, Perea-Gil I, Prat-Vidal C, Soler-Botija C, Bayes-Genis A. Mechanisms of action

- of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *npj Syst Biol Appl.* 2017;3:1-8.
10. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, Maahs S, Ksander G, Rigel DF, Jeng AY, Lin TH, Zheng W, Dole WP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010;50:401-414.
11. Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, Boggarapu S, Sunkara G. Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel ANgiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:1461-1478.
12. Gardner RS, Force T, United C, Baumbach A, Kingdom U, Bo M, Burri H. 2021 ESC Pedoman tatalaksana for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Authors / Task Force Memb. 2021:1-42.
13. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-migaj E, Witte KK, Kobalava Z, 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. :1-10.
14. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, McCague K, Rocha R, Velazquez EJ. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition after Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5:202-207.
15. Senni M, McMurray JJ., Wachter R, McIntyre H., Reyes A, Majercak I, Andreka P, Shehova-Yankova N, Anand I., Yilmaz M., Gogia H. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Hear Fail.* 2016;18:1193-1202.

16. Solomon SD, McMurray JJ., Anand I., Ge J, Lam CS., Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-1620.
17. Solomon SD, Zile MR, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1387-1395.
18. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q, Guo W. Clinical Trial : The PARAMETER Study Effects of Sacubitril / Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension The PARAMETER Study. 2017:411-420.
19. Mann DL, Givertz MM, Vader JM. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reuced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2022;7:17-25.
20. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldridge A, Szeczoedy P, Ibram G, Shi V, Zhao Z, Cowie MR. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;326:1919-1929.

• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •

• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •

BAGIAN 5

PENYEKAT BETA

5.1 Mekanisme Kerja Penyekat Beta

Agen reseptor antagonis beta adrenergik saat ini merupakan terapi utama pada manajemen panyakit jantung iskemia dan juga gagal jantung dikarenakan efek hemodinamiknya terhadap detak jantung dan tekanan darah.¹ Cara kerja dari penyekat beta dalam memberikan efek fisiologis sangat tergantung selektivitas terhadap reseptor β_1 , β_2 dan reseptor α .^{1,2}

Reseptor β_1 dominan terdapat di sarcolema jantung. Saat teraktivasi akan menstimulus *messenger cyclic adenosin monophosphate* (cAMP) yang kerjanya akan membuka *channel calcium* yang pada sel pacemaker kardiak akan meningkatkan detak jantung dan pada sel non pacemaker kardiak akan meningkatkan kontraktilitas yang keduanya meningkatkan perfusi dengan salah satu efeknya adalah peningkatan tekanan darah. Reseptor ini juga ditemukan dengan jumlah lebih sedikit di ginjal dengan efek menaikan level renin. Proses aktivasi ini akan meningkatkan kebutuhan akan oksigen dan memperberat angina. Adanya penghambatan dari reseptor β_1 ini dapat memperlambat aksi potensial pada SA node, AV node dan kontraktilitas miokardium sehingga secara metabolik mengubah dari sumber asam lemak yang boros oksigen menjadi glukosa yang hemat oksigen.^{1,2}

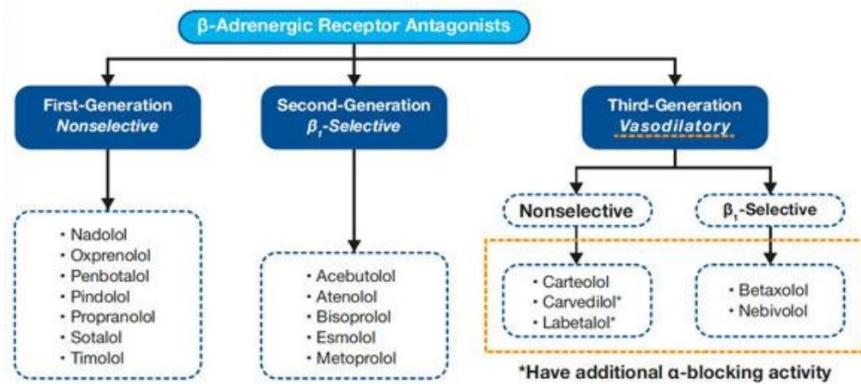
Reseptor β_2 dominan terdapat di bronkial dan sel otot polos paru. Pada saat teraktivasi akan mengakibatkan bronkodilatasi yang akan meningkatkan ventilasi sehingga suplai oksigen juga akan meningkat. Reseptor ini juga ditemukan di hepar dan saluran pencernaan yang akan meningkatkan pelepasan glukagon dan peningkatan glikogenolisis. Pada penyekat β yang tidak selektif

mempunyai resiko terutama pada pasien dengan riwayat penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), memicu terjadi nya bronkokonstriksi yang memicu spasme dari paru sehingga memperberat kondisi pasien.²

Reseptor α dominan di sel otot polos pembuluh darah. Aktivasi dari reseptor ini akan menyebabkan vasokonstriksi dari pembuluh darah arteri yang akan meningkatkan perfusi ke jaringan perifer. Pada penyekat beta di generasi ketiga mempunyai efek inhibisi dari reseptor ini yang akan memberikan efek vasodilatasi.^{1,3}

5.1.1 Jenis penyekat beta

Generasi pertama penyekat beta non selektif seperti propranolol memghambat ke semua reseptor β (baik 1 maupun 2). Generasi kedua kardioselektif seperti atenolol, metoprolol, acebutolol, bisoprolol dan beberapa perparat lainnya mempunyai selektifitas yang baik terhadap reseptor β_1 kardiak pada dosis cukup rendah dan pada dosis yang lebih lebih tinggi selektivitasnya juga semakin berkurang. Generasi ketiga mempunyai efek vasodilator yang baik sebagai efek langsung dari inhibisi reseptor maupun bisa melalui pelepasan *nitric oxide* (NO) seperti carvedilol dan nebivolol. (Gambar 5.1)



Gambar 5. 1 Pembagian Penyekat Beta kepada tiga generasi. Pembagian berdasarkan selektivitas terhadap reseptor beta dan efek vasodilatasi.^{1,2}

5.1.2 Komorbid dan pilihan penyekat beta²⁻⁵

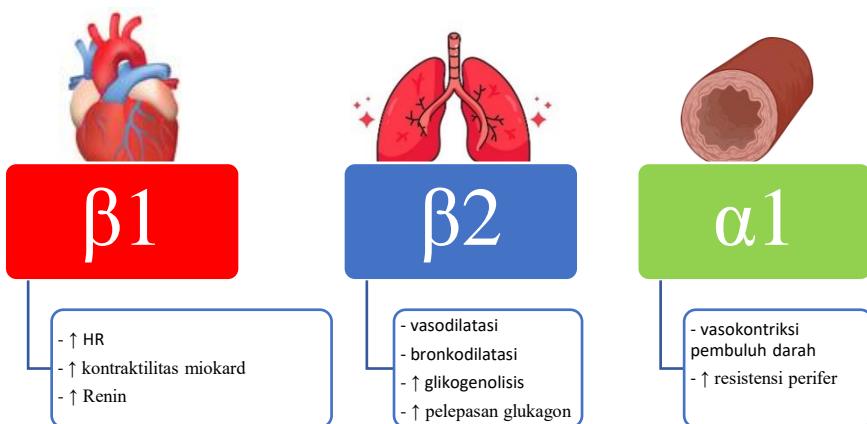
Penyakit pernafasan (Asma, PPOK). Penyekat beta kardioselektif merupakan pilihan yang terbaik pada pasien dengan brokospasme yang masih reversible. Pada pasien dengan riwayat asma, tidak ada penyekat beta yang dikatakan sepenuhnya aman.

Berhubungan dengan penyakit kardiovaskular lainnya. Pada pasien dengan sick sinus syndrome , pemberian penyekat beta yang selektif dapat berbahaya, yang disarankan adalah dengan *intrinsic sympathomimetic activity* (ISA) seperti pindolol, penbutolol, dan acebutolol.

Penyakit ginjal. Disarankan menggunakan penyekat beta yang dimetabolisme di hati seperti carvedilol. Nebivolol sebagai penyekat beta selektif dengan efek vasodilatasi memelihara fungsi eGFR pada pasien gagal jantung lebih baik jika dibandingkan dengan metoprolol.

Diabetes melitus. Carvedilol yang diberikan bersama dengan penyekat Renin Angiotensin system (RAS) untuk pasien diabetes dan hipertensi

menunjukkan kontrol glikemia dan resistensi insulin yang lebih baik dibandingkan dengan metoprolol. Penggunaan penyekat beta dengan diuretik mempunyai resiko terjadinya new diabetes, dimana harus kita hindari dengan menggunakan diuretik dengan dosis yang lebih rendah atau menggunakan kombinasi yang lain.



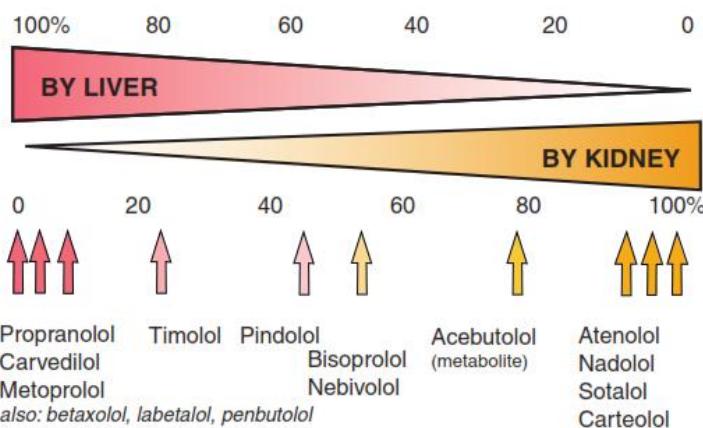
Gambar 5. 2 Subtype reseptor adrenergik. Efek fisiologis dari ikatan katekolamin pada reseptor spesifik^{1,2}

5.2 Farmakokinetik^{1,3}

Waktu paruh plasma. Beta bloker esmolol pada sediaan intravena mempunyai waktu paruh yang cukup pendek (9 menit) sehingga ideal untuk digunakan pada kasus angina yang tidak stabil ketika perubahan hemodinamik dapat menyebabkan dihentikannya terapi penyekat beta. Waktu paruh propranolol dan metoprolol (dan beberapa beta bloker lain) mempunyai waktu paruh biologis melebihi waktu paruh plasma, sehingga dosis dua kali sehari cukup efektif untuk menangani angina.

Ikatan Protein. Propanolol mempunyai ikatan kuat dengan protein, sama seperti pindolol, labetolol dan bisoprolol. Pada kasus hypoproteinemia perlu dipertimbangkan dosis yang lebih kecil

Metabolisme. Metabolisme hepatic ditemukan terutama pada propranolol, labetolol dan oxyprenolol, acebutolol, nebivolol, metoprolol dan timolol. Metabolism ini bervariasi efeknya pada tiap individu sehingga pengaturan dosis tetap dibutuhkan. Atenolol, sotalol , dan nadolol dieksresi hanya oleh ginjal dan mempunyai penetrasi ke otak lebih rendah. (Gambar 5.3)



Gambar 5. 3. Perbandingan rute eliminasi dari beragam Penyekat Beta. Sedian yang paling hidrofilik dan tidak larut oleh lipid dieksresi tanpa perubahan di ginjal. Sediaan yang paling lipofilik dan tidak larut dengan air sebagian besar dimetabolisme oleh hepar. Efek fisiologis dari ikatan katekolamin pada reseptor spesifik.^{1,3}

5.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Tabel 5. 1 Pilihan jenis penyekat beta pada gagal jantung²

Pilihan penyekat β	Indikasi	Dosis dan sediaan
Esmolol	Hipertensi + iskemia + takikardia	50-250 μ /kg/min (drip iv)
Labetolol	Hipertensi , angina Hipertensi emergensi	3x300-600 mg (oral) 2-300 mg/menit (drip iv)
Propanolol	Angina, hipertensi	2x80-160 mg (oral)
Sotalol	Ventrikular aritmia Fibrilasi atrium	2x 80-240 mg (oral) 1x80-320 mg (oral)
Carvedilol	Gagal jantung	Dosis awal 2 x 3.125 mg (oral) Dosis target 2 x 25 mg (oral)
Acebutolol	<i>Premature ventricular contraction (PVC)</i>	2x400-1200 mg (oral)
Atenolol	Angina	1x50-200 mg (oral)
Bisoprolol	Gagal jantung	Dosis awal 1x1.25 mg (oral) Dosis target 1x10 mg (oral)
Metoprolol	Gagal jantung	Dosis awal 2x12.5 mg (oral) Dosis target 2x200 mg (oral)
Nebivolol	Gagal jantung	Dosis awal 1x1.25 mg Dosis target 1x5 mg

Efek dari antagonis reseptor adrenegik memicu beragam efek farmakologis, termasuk penurunan dari detak jantung dan depresi konduksi AV nodal. Efek ini bisa terakumulasi jika dikombinasikan dengan golongan *calcium channel blocker* nondihidropiridin dan digoxin menyebabkan bradiaritmia dan blokade nodus AV. Pasien yang mendapatkan terapi penyekat beta dan dikombinasikan dengan klonidin dapat mengalami efek hipertensi ketika klonidin tiba-tiba dihentikan. Efek ini diperkirakan karena agonis α yang tidak diblok saat klonidin dihentikan. Efek antihipertensi dari penyekat beta dapat berkurang dengan pemberian NSAID jangka panjang dikarenakan blokade produksi prostaglandin yang memediasi efek antihipertensi dari penyekat beta.⁴

Propanolol dapat menghambat metabolisme dari beberapa obat neuroleptik sehingga dapat meningkatkan efek klinisnya dan mencetuskan toksisitas neurologis. Chlorpromazine juga menunjukkan efek menghambat metabolisme propanolol sehingga memperbesar efek penyekat beta.⁴

5.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Ada empat mekanisme efek samping dari penyekat beta yaitu spasme dari otot polos (bronkospasme dan ekstremitas yang dingin), efek inhibisi pada sel kardiaik (bradikardia, blokade nodus AV, efek inotropik negatif), penetrasi kepada sistem saraf pusat (insomnia, depresi) dan juga efek kepada sisi metabolik. Jika dibandingkan dengan penghambat ACE dan ARB, penyekat beta mempunyai angka gangguan seksual yang lebih tinggi. Mengganti ke nebivolol dapat memperbaiki fungsi ereksi.^{2,3,5,6}

Kontraindikasi absolut kardiaik diantara lain bradikardia yang berat, *sick sinus syndrome*, gagal jantung

yang belum stabil. Kontraindikasi pulmonal adalah untuk kasus asma dan bronkospasme yang berat dimana bisa relatif ataupun absolut tergantung beratnya penyakit dan seberapa selektif penyekat beta yang digunakan. Kontraindikasi relatif pada pasien yang menggunakan sildenafil terutama jika penyekat beta digunakan untuk kasus angina (karena interaksi yang fatal jika digunakan bersamaan dengan nitrat). Untuk sistem syaraf tidak dianjurkan jika digunakan pada pasien dengan depresi berat (terutama propranolol). Penyekat beta tidak dianjurkan pada kasus penyakit vascular perifer (Raynaud) yang aktif seperti gangrene, nekrosis kulit atau kaudikasio yang berat.^{2,3,5,6}

5.5 Studi Klinis⁷

Studi CIBIS II. Penggunaan bisoprolol pada pasien gagal jantung NYHA III atau IV dengan EF < 35% dibandingkan plasebo menunjukkan penurunan 34% *relative risk reduction* pada *all-cause mortality*.

Studi COPERNICUS. Penggunaan carvedilol pada pasien dengan EF < 25% menunjukkan penurunan mortalitas sampai dengan 35% dengan angka penghentian yang lebih rendah menunjukkan tolerabilitas yang baik.

Studi COMET. Penelitian ini dilakukan pada pasien dengan gagal jantung EF < 35%, baik penggunaan carvedilol dan metoprolol menurunkan mortalitas dimana carvedilol terlihat lebih signifikan dalam jangka waktu 6 bulan.

Studi MERIT-HF. Pada pasien dengan HFrEF dengan EF <40% metoprolol jangka panjang dapat menurunkan *all cause mortality* sampai dengan 34%

Studi SENIORS. Pada pasien dengan usia > 70 th dengan gagal jantung, nebivolol sebagai agen beta 1 selektif

dengan efek vasodilatasi efektif menurunkan mortalitas dan morbiditas dengan tolerabilitas yang cukup baik.

Daftar Pustaka

1. Hansson, L. Review of State-of-the-Art Beta-Blocker Therapy. *Am J Cardiol* **67**, 43B-46B (1991).
2. Vieira Jefferson & Mehra Mandeep. Opie's Cardiovascular Drugs: a companion to Braunwald's Heart Disease. (2021).
3. Senussi, M. H. Beta-Blockers in the Critically Ill: Friend or Foe? *Journal of the American College of Cardiology* vol. 78 1012–1014 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.006> (2021).
4. Anderson, J. R. & Nawarskas, J. J. CARDIOVASCULAR DRUG-DRUG INTERACTIONS. (University of New Mexico, 2001).
5. Fiuzat, M. *et al.* Optimal Background Pharmacological Therapy for Heart Failure Patients in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 79 504–510 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.033> (2022).
6. Joseph, P., Swedberg, K., Leong, D. P. & Yusuf, S. The Evolution of β -Blockers in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 1/5). *J Am Coll Cardiol* **74**, 672–682 (2019).
7. Masarone, D. *et al.* Beta Blockers Up-Titration in Patients with Heart Failure Reduced Ejection Fraction and Cardiac Resynchronization Therapy, a Single Center Study. *Medical Sciences* **7**, 71 (2019).

BAGIAN 6

ANTAGONIS RESEPTOR ALDOSTERON

6.1 Mekanisme Kerja Sistem renin-angiotensin-aldosteron

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) memiliki peranan yang sangat penting didalam fisiologi kardiovaskular dan ginjal, sehingga penguasaan terhadap hal tersebut merupakan kunci untuk memahami berbagai macam penyakit seperti hipertensi, gagal jantung, gagal ginjal dan kondisi patologis lainnya. Angiotensinogen akan dipecah oleh renin untuk kemudian memproduksi peptida inaktif, angiotensin I, yang nantinya diubah menjadi angiotensin II didalam sirkulasi paru oleh enzim pengubah angiotensin (*angiotensin converting enzyme/ACE*). Angiotensin II kemudian akan memediasi pelepasan aldosteron dari glandula adrenal, yang akan mengakibatkan retensi natrium dan air hingga apabila terjadi terus menerus, akhirnya akan berujung kepada kondisi patologis berupa perburukan gagal jantung.¹

Pada pasien yang dirawat dengan gagal jantung, adanya kongesti merupakan suatu kondisi patologis yang paling penting. Dalam usaha untuk mengatasi kongesti dan memperbaiki luaran klinis pasien yang menjalani rawat inap karena gagal jantung, teramat penting untuk memahami proses terjadinya kongesti serta mekanisme hemodinamik dan neurohormonal pada pasien. Kongesti pada gagal jantung terutama terjadi akibat adanya retensi natrium dan air. Retensi natrium terjadi bukan hanya sebagai akibat peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik dan sistem arginin vasopresin, namun juga berkaitan dengan RAAS. Sedikit berbeda dengan retensi natrium,

retensi cairan yang terjadi pada pasien gagal jantung utamanya diakibatkan oleh aktivasi arginin vasopressin serta efek dari aldosteron.² Aldosteron merupakan salah satu hormon steroid yang diproduksi oleh zona glomerulosa korteks adrenal. Hormon ini memainkan peranan yang sangat penting dalam keseimbangan elektrolit dan cairan dalam tubuh. Dengan memahami peran aldosteron dan efeknya didalam patofisiologi gagal jantung, diharapkan kita mengetahui pentingnya menggunakan obat antagonis aldosteron dalam manajemen pasien gagal jantung.

Fungsi utama aldosteron adalah reabsorbsi natrium dan air serta ekskresi kalium sehingga dapat tercipta keseimbangan asam basa. Aldosteron bekerja di dalam tubulus distal dan duktus kolektivus nefron didalam ginjal. Hormon ini akan mempengaruhi tekanan darah dengan meregulasi gradien natrium didalam nefron, baik dengan meningkatkan atau menurunkan reabsorbsi air yang berkontribusi pada volume ekstraselular. Namun, selain fungsinya sebagai pemain kunci dalam regulasi natrium, kalium, tekanan darah dan keseimbangan asam basa didalam tubuh, aldosteron juga berperan dalam berbagai proses patologis. Pada tingkat vaskular, sekresi aldosteron yang berlebihan akan menstimulasi disfungsi endotel dan infiltrasi dari sel-sel inflamasi yang nantinya akan berujung pada perkembangan dan instabilitas plak aterosklerosis, kekakuan hingga kalsifikasi dinding arteri. Sedangkan pada tingkat kardiomiosit, aldosteron dapat memicu inflamasi, fibrosis dan hipertrofi otot jantung.³

Spironolakton, salah satu obat dari golongan MRA memiliki efek sebagai antagonis aldosteron, yang utamanya bekerja melalui perlekatanannya secara kompetitif

dengan reseptor yang berada pada daerah tubulus kontortus distal. Melalui mekanisme inilah spironolakton mampu bekerja baik sebagai diuretik dan antihipertensif, yang sangat berguna sekali pada kondisi hiperaldosteronisme sekunder yang terjadi sebagai akibat hipertensi, gagal jantung hingga sindroma nefrotik. Mekanisme lain dari spironolakton yang bermanfaat untuk pasien gagal jantung, sebagai antifibrosis, didapatkan pada dosis rendah (≤ 25 mg/ hari).⁴

Spironolakton juga memiliki efek tambahan yang bermanfaat dalam menurunkan angka kematian pada pasien gagal jantung kongestif moderat hingga berat yang telah mendapatkan penghambat ACE dan peyekat beta.⁵ Penghambatan aldosteron akan menurunkan kematian medadak dan kematian akibat gagal jantung. Walaupun mekanisme pasti kedua hal tersebut masih banyak perdebatan, banyak yang berpendapat efek meguntungkaan tersebut terjadi akibat perbaikan dari hipertrofi dan fibrosis miokardium. Penghambatan aldosteron juga dapat mengakibatkan peningkatan fungsi baroreseptor pada pasien dengan gagal jantung kongestif, yang nantinya akan memodifikasi aktivitas parasimpatis dan menurunkan aktivitas simpatis sentral.⁶

6.2 Farmakokinetik

Spironolakton merupakan obat oral yang berbentuk *prodrug*, dimana 80-90% absorbsinya terjadi di saluran pencernakan. Absorbsi obat akan meningkat bila spironolakton dikonsumsi bersamaan dengan makanan.⁸ Saat berada di sirkulasi hepar, spironolakton akan dirubah menjadi 10 metabolit, dua metabolit utama adalah 7 α -thiomethyl spironolakton atau yang dikenal dengan 7 α -

TMS dan carenone, atau yang biasa dikenal dengan CAN. Dikarenakan spironolakton dimetabolisme dengan cepat, waktu paruh obat ini hanya berkisar 1,4 jam pada populasi yang sehat, namun metabolitnya 7α -TMS dan CAN memiliki waktu paruh yang lebih lama yaitu 13,8 hingga 16,5 jam.⁹

Awitan kerja spironolakton biasanya terjadi sangat lambat, dengan puncak respons biasanya terjadi hingga 48 jam atau lebih setelah dosis pertama diberikan. Hal ini mengakibatkan metabolit aktif spironolakton membutuhkan waktu beberapa hari untuk mencapai kadar plasma yang menetap. Efek natriuretik dari spironolakton akan berangsur muncul setelah 48 hingga 72 jam paska pemberian dosis pertama.¹⁰

Apabila dibandingkan dengan spironolakton, eplerenone lebih cepat diabsorbsi di saluran cerna, dan puncak konsentrasi maksimum didapatkan pada 1,5 jam. Metabolit dari eplerenone merupakan substansi inaktif, dan eliminasi waktu paruh nya haya sekitar 4-6 jam.⁴

6.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Terdapat dua macam obat dari golongan MRA yang direkomendasikan oleh pedoman tatalaksana gagal jantung untuk manajemen pasien gagal jantung kronis.⁷ Spironolakton dan eplerenone keduanya aman dan dapat ditoleransi dengan baik pada pasien HFrEF. Walaupun kadang ada kekhawatiran dalam memberikan MRA pada pasien dengan gagal jantung akibat efek samping yang mengakibatkan hiperkalemia yang mengancam jiwa dan perburukan fungsi ginjal, kedua efek ini sebenarnya tidak jauh berbeda pada beberapa penelitian klinis besar apabila dibandingkan dengan plasebo.⁴ Untuk mengatasi

kekhawatiran tersebut, pedoman tatalaksana gagal jantung telah merekomendasikan untuk melakukan pemantauan ketat dari fungsi ginjal dan elektrolit secara berkala selama pemberian obat-obatan MRA.⁷

Spironolakton dan eplerenone pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun, dapat diberikan dengan dosis mulai dari 25 mg sekali sehari, dan dapat dititrasi hingga 50 mg sekali sehari. Kedua obat ini juga mendapatkan rekomendasi kelas 1A yang berarti wajib diberikan pada seluruh pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun yang tidak memiliki kontraindikasi terhadap MRA. Obat golongan MRA sangat direkomendasikan untuk menurunkan risiko kematian dan rawat inap berulang karena perburukan gagal jantung.⁷

Dalam praktik klinis, perlu diperhatikan adanya interaksi MRA terhadap beberapa obat-obatan lain atau sumber makanan yang mengandung kalium, karena dihawatirkan dapat memicu terjadinya hiperkalemia dan/ atau disfungsi ginjal. Beberapa obat-obatan yang perlu pemantauan khusus berkala serum elektrolit dan fungsi ginjal apabila diberikan bersama MRA dapat dilihat pada tabel 6. 1.

Tabel 6. 1 Obat-obatan dan hal lain yang dapat berinteraksi dengan MRA⁴

Diuretik hemat kalium lain

Penghambat ACE

Penyekat reseptor angiotensin II (*angiotensin II receptor blocker/ ARB*)

Obat antagonis aldosteron lain

Obat anti inflamasi non steroid (seperti Indometacin)

Heparin *unfractionated* dan heparin berat molekul ringan

Suplemen kalium dan diit tinggi kalium

6.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Spironolakton dikontraindikasikan pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus dibawah 30 mL/min/1.72m², kreatinin plasma diatas 2,5 mg/dL, dan atau serum kalium diatas 5,5 mmol/L. Beberapa efek samping yang sering timbul pada pemberian Spironolakton adalah hiperkalemia ringan, perburukan fungsi ginjal dan ginekomastia. Efek yang tidak diinginkan ini jarang terjadi hingga kondisi yang berat, dan biasanya bersifat reversibel apabila kita menghentikan pemberian obat.⁴ Salah satu obat MRA yang lain, yaitu eplerenone lebih spesifik dalam penghambatan aldosteron, sehingga beberapa efek samping dari Spironolakton, seperti ginekomastia, dapat sangat berkurang.⁷ Beberapa kemungkinan efek samping dari obat-obatan golongan MRA yang tidak diinginkan dapat dilihat pada tabel berikut (Tabel 6. 2).

Tabel 6. 2 Efek Samping Spironolakton⁴

Hiperkalemia	Pasien dengan risiko hiperkalemia terbesar adalah yang berusia diatas 75 tahun, gangguan fungsi ginjal, diabetes dan/atau riwayat hiperkalemia sebelumnya
Hyponatremia	Hyponatremia dapat terjadi akibat efek potensiasi apabila diberikan bersamaan dengan loop diuretik.
Perburukan fungsi ginjal	Perburukan fungsi ginjal dapat terjadi pada pemberian MRA walaupun tidak berhubungan dengan prognosis yang buruk.
Ginekomastia	Ginekomastia dapat timbul pada pemberian spironolakton, hal ini sangat

berhubungan dengan dosis dan durasi pemberian terapi. Ginekomastia dapat reversibel dengan penghentian spironolakton atau menggantinya dengan MRA non steroid seperti eplerenone atau finerenon.

6.5 Studi Klinis

Pada pasien HFrEF (termasuk pada populasi pasca infark miokard dengan disfungsi sistolik), terapi MRA telah banyak dievaluasi melalui studi berskala besar. Tiga studi *randomized* yang meneliti manfaat MRA antara lain: (1) uji RALES (*the Randomized Aldactone Evaluation Study*),¹¹ (2) uji EMPHASIS (*the Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms*),¹² dan (3) uji EPHESUS (*The Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*).¹³ Tiga penelitian besar ini menunjukkan bahwa MRA, sebagai tambahan pada terapi utama gagal jantung (penghambat ACE dan peyekat beta), akan menurunkan resiko baik morbiditas maupun mortalitas pada pasien HFrEF ringan hingga berat, serta paska infark miokard dengan disfungsi sistolik.

Serupa dengan penelitian-penelitian klinis besar, MRA sebelumnya juga telah banyak diteliti pada pasien dengan gagal jantung sistolik. Pada 1999, Pitt et al, telah meneliti bahwa penambahan MRA (spironolakton 25mg sekali sehari) berhubungan dengan penurunan signifikan morbiditas dan mortalitas (35% versus 46% in placebo, RR 0.70, 95% CI 0.60–0.82; $p<0.001$) pada pasien HFrEF kronis ($\text{FEV}_\text{K} < 35\%$) bila dibandingkan dengan placebo.¹¹ Hasil yang serupa juga didapatkan dari studi *randomized, double-blind*, dari 2737 pasien HFrEF kronis ($\text{FEV}_\text{K} <$

35%) yang mendapatkan MRA (eplerenone 50mg, satu kali sehari), mengalami penurunan gabungan kematian kardiovaskular atau rawat inap karena gagal jantung (HR 0.63, 95% CI 0.54–0.74; $p<0.001$) walaupun meningkatkan risiko hipokalemia.¹⁴

Dalam kondisi gagal jantung akut dekompensata, peran MRA sebagai salah satu lini terapi juga dinilai bermanfaat, walaupun belum terdapat uji klinis teradomisasi yang membuktikan efektifitas MRA pada pasien gagal jantung akut dekompensata.¹ Pada suatu analisis *post hoc* oleh Maisel et al, dari 534 pasien gagal jantung akut dekompensata dimana terdapat 55% pasien mendapatkan MRA saat pulang dari rumah sakit menunjukkan perbedaan penurunan angka kematian dan rawat inap berulang dalam 30 hari (HR 0.538, 95% CI 0.299–0.968; $p=0.039$) dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan MRA.¹⁵ Penelitian lain dari Hamaguchi et al, yang meneliti 946 pasien gagal jantung akut yang diberikan MRA saat dipulangkan akibat gagal jantung akut, mengalami penurunan kematian kardiovaskular (HR 0.524, 95% CI 0.315–0.873) dan kematian akibat penyebab lain (HR 0.619, 95% CI 0.413–0.928) setelah dilakukan *follow up* selama 2,2 tahun.¹⁶

Daftar Pustaka

1. Singhania N, Bansal S, Mohandas S, Nimmatoori DP, Ejaz AA and Singhania G. Role of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure and chronic kidney disease. *Drugs in context.* 2020;9.
2. Sato N. Congestion: Historical and Pathophysiological Review and the Concept of Fundamental Management for Hospitalized Heart Failure. In: N. Sato, ed. *Therapeutic Strategies for Heart Failure* Japan: Springer Japan; 2018: 39-54.
3. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P and Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979).* 2022;79:1899-1911.
4. Zannad F and Ferreira JP. Mineralocorticoid receptor antagonists. In: A. J. Camm, T. F. Lüscher, G. Maurer and P. W. Serruys, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*: Oxford University Press; 2018: 167-73.
5. Schlaich MP. Heart/kidney interactions. In: G. Grassi, A. J. Camm, T. F. Lüscher, G. Maurer and P. W. Serruys, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*: Oxford University Press; 2018: 135-38.
6. Struthers AD. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. *Heart.* 2004;90:1229-34.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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;42:3599-3726.
8. Khan JA. A Literature Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Possible Uses of Spironolactone *Journal of Natural Sciences.* 2021;2.

9. Khan JA. A Literature Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Possible Uses of Spironolactone. *Journal of Natural Science*. 2021;2:73-82.
10. Sica DA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mineralocorticoid Blocking Agents and their Effects on Potassium Homeostasis. *Heart failure reviews*. 2005;10:23-29.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J and Wittes J. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341:709-717.
12. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ and Pitt B. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2010;364:11-21.
13. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J and Gatlin M. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:1309-1321
14. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ and Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:11-21.
15. Maisel A, Xue Y, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Jaarsma T, Pang PS, Butler J, Pitt B, Clopton P and de Boer RA. Effect of Spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH Study). *The American journal of cardiology*. 2014;114:737-742.
16. Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. Spironolactone use at discharge was associated with improved survival in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1156-62.

• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •

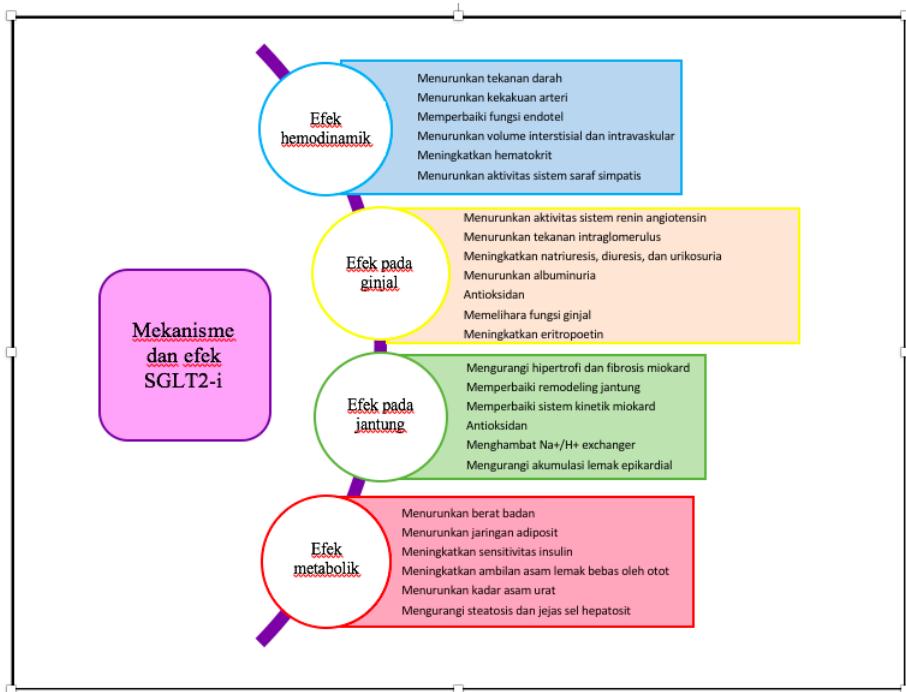
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •

BAGIAN 7

PENGHAMBAT SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2i)

7.1 Mekanisme Kerja Sodium Glucose Co-Transporter 2

Penghambat *Sodium Glucose Co-transporter 2* (SGLT2i), yang juga dikenal sebagai gliflozin, adalah kelompok obat yang relatif baru yang sangat menarik perhatian, karena menunjukkan hasil positif yang konsisten dalam proteksi ginjal dan kardiovaskular. Kelompok obat ini menghambat aksi *Sodium Glucose Co-transporter 2* (SGLT2) di ginjal dan menyebabkan glukosuria. Pada diabetes tipe 2, banyak studi telah mengkonfirmasi bahwa SGLT2i sangat signifikan dalam efek kontrol glikemik dan menginduksi penurunan berat badan serta menurunkan tekanan darah, tanpa menyebabkan hipoglikemia. Sedangkan pada gagal jantung, penggunaan SGLT2i memiliki manfaat yang positif, baik itu pada pasien gagal jantung dengan atau tanpa diabetes tipe 2. Mekanisme proteksi SGLT2i pada gagal jantung dengan fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri ($FEVK_i \leq 40\%$) belum diketahui dengan pasti. Namun beberapa hipotesis mengenai mekanisme kerja SGLT2i antara lain memiliki efek terhadap hemodinamik, ginjal, jantung, dan metabolismik (Gambar 7. 1)¹⁻³



Gambar 7. 1 Mekanisme biologis dan efek penghambat Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT2i)³

Co-transporter SGLT2 adalah bagian dari keluarga besar simportir, yang bertanggung jawab untuk memfasilitasi transportasi berbagai macam zat terlarut, dibantu oleh gradien positif natrium. Ada dua *co-transporter* SGLT, yaitu SGLT1 dan SGLT2. *Co-transporter* SGLT2 hampir secara eksklusif ditemukan di jaringan ginjal, sedangkan SGLT1 terutama ditemukan di usus kecil, jantung, otot rangka, dan juga ginjal. Di ginjal, SGLT2 dan SGLT1 menangani reabsorpsi natrium dan glukosa di tubulus proksimal nefron. Fungsi fisiologis mereka adalah menyerap kembali 100% glukosa yang disaring, dengan tujuan menghindari kehilangan kalori melalui glukosuria. *Co-transporter* SGLT2 ditemukan di *brush border* sel tubulus ginjal pada segmen pertama

tubulus proksimal (S1 dan S2), mereka memiliki kapasitas transportasi yang tinggi tetapi afinitas rendah terhadap glukosa dan bertanggung jawab untuk reabsorpsi 90 sampai 97% glukosa yang disaring. Sisa 3-10% dari glukosa yang disaring, diserap oleh *co-transporter* SGLT1 berafinitas tinggi tapi berkapasitas rendah, yang terdapat di segmen S3 tubulus proksimal. Glukosa yang keluar dari sel tubular ini kembali ke sirkulasi melalui transporter GLUT2 (untuk sel dengan SGLT2) dan GLUT1 (untuk sel dengan SGLT1) di membran basolateral. Transpor glukosa dan natrium searah ini digabungkan dan dipertahankan oleh pompa Na-K-ATPase di membran basolateral.¹

Obat golongan SGLT2i bekerja menghambat *co-transporter* SGLT2 di ginjal, sehingga menyebabkan efek glukosuria. Selain glukosuria, SGLT2i memicu natriuresis dan urikosuria, termasuk efek meningkatkan sensitivitas insulin dan penyerapan glukosa ke dalam sel otot, menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan ketogenesis. Obat ini juga merangsang penurunan berat badan karena proses kehilangan kalori melalui ginjal (glukosuria), dan memiliki efek menguntungkan pada distribusi lemak tubuh. SGLT2i memberikan perlindungan nefron, kemungkinan besar melalui umpan balik tubulo-glomerulus yang memediasi vasokonstriksi arteriol aferen dan penurunan tekanan intra-glomerulus. Efek ini penting untuk menurunkan hiperfiltrasi glomerulus pada diabetes tipe 2 yang dapat menurunkan risiko nefropati. Efek metabolik dan reno-protectif baru dapat terlihat hasilnya dalam jangka panjang, sedangkan efek terhadap penurunan angka kematian dan perburukan gagal jantung lebih cepat terlihat dalam studi DAPA-HF, hal ini menunjukkan bahwa ada mekanisme lain yang mungkin berperan lebih cepat (misal: perbaikan status hemodinamik, efek langsung terhadap metabolisme dan vaskular). Efek hemodinamik

yang menguntungkan dimediasi oleh sejumlah mekanisme termasuk diuresis osmotik, natriuresis, serta pengurangan volume plasma dan cairan interstitial, yang menyebabkan penurunan *preload* dan *afterload* ventrikel. Tidak seperti obat diuretik, SGLT2i tampaknya menyebabkan pengurangan cairan interstisial yang lebih besar dibandingkan dengan volume plasma (dimediasi oleh sekuestrasi natrium perifer yang tidak aktif secara osmotik), hal ini dapat mencegah penurunan volume plasma dan hipoperfusi yang biasanya ditemukan pada penggunaan diuretik. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa kecil kemungkinan SGLT2i menginduksi gangguan elektrolit, aktivasi neurohormonal, dan penurunan fungsi ginjal yang dapat terjadi pada penggunaan diuretik. Sehingga hal ini dapat berdampak baik terhadap kondisi gagal jantung.^{3,4}

Mekanisme lain yang menguntungkan dari SGLT2i adalah penghambatan aktivitas *natrium-hidrogen exchanger* (NHE1). Dengan menghambat reseptor NHE1, SGLT2i dapat melindungi jantung dari kelebihan Ca^{2+} intraseluler yang bersifat toksik. Penghambat SGLT2 kemungkinan juga memiliki efek langsung pada metabolisme miokard dan menurunkan stres oksidatif miokard. Seperti pada diabetes tipe 2, gagal jantung ditandai dengan keadaan resistensi insulin. Pada kondisi jantung yang resisten insulin, asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*, FFA) lebih disukai sebagai sumber energi daripada glukosa. Pergeseran metabolisme ini menurunkan efisiensi metabolisme jantung (yaitu produksi ATP yang tidak mencukupi). Dalam sebuah model eksperimental, Empagliflozin mencegah penurunan fungsi jantung dan peningkatan produksi ATP jantung tanpa menyebabkan perubahan efisiensi metabolisme secara keseluruhan. Peningkatan produksi energi jantung ini merupakan hasil

dari peningkatan oksidasi glukosa, oksidasi FFA yang lebih rendah, tanpa perubahan oksidasi badan keton. Selain itu, tingkat oksidasi badan keton secara keseluruhan menurun dan tetap tidak berubah dengan pengobatan Empagliflozin, meskipun pasokan badan keton ke jantung meningkat.

Hal ini menunjukkan bahwa kemampuan SGLT2i untuk meningkatkan kadar badan keton yang bersirkulasi dapat memberikan sumber energi tambahan untuk memopang fungsi kontraktilitas jantung. Hal ini didukung oleh studi eksperimental lain yang menunjukkan bahwa Empagliflozin memperbaiki remodeling ventrikel kiri pada babi, efek yang dimediasi oleh penyerapan badan keton yang lebih besar, FFA dan asam amino rantai cabang. Hipotesis lain yang saat ini belum terbukti tentang efek kardiovaskular dari SGLT2i adalah kemungkinan adanya efek antifibrotik jantung dan peningkatan keseimbangan dalam sekresi adipokin. Efek menguntungkan pada fungsi endotel, tekanan darah, tekanan nadi sentral dan parameter kekakuan arteri dan resistensi vaskular, serta penurunan aktivitas sistem saraf simpatik, mungkin juga memainkan peran penting dalam pencegahan gagal jantung.^{3,4}

7.2 Farmakokinetik

Farmakokinetik dari SGLT2i secara umum menunjukkan bioavailabilitas yang baik saat diberikan melalui oral. SGLT2i memiliki waktu paruh yang lama, dan menghasilkan metabolit yang tidak aktif serta diekskresi melalui ginjal dalam jumlah yang terbatas.

a. Dapagliflozin

Dapagliflozin merupakan salah satu SGLT2i yang diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian oral, yaitu mencapai kadar puncak plasma (T_{max}) 1–1,5 jam setelah pemberian,

78% berikatan dengan protein, dan waktu paruh (T_{1/2}) adalah 13 jam, hal ini sesuai untuk dosis sekali sehari. Bioavailabilitas Dapagliflozin adalah 78%, dan tidak dipengaruhi oleh makanan berlemak tinggi, sehingga memungkinkan untuk mengkonsumsinya terpisah dari makanan. Selain itu, dari studi didapatkan bahwa tidak ada interaksi dengan obat lain yang biasa digunakan dalam pengobatan T2DM. Obat ini dimetabolisme oleh enzim *uridine diphosphate glucuronosyl transferase* (UGT)1A9 di hati dan ginjal, dan dieliminasi melalui urin sebesar 75%.⁵⁻⁷

b. Empagliflozin

Hampir sama dengan Dapagliflozin, Empagliflozin mencapai kadar puncak dalam plasma dengan kisaran waktu selama 1,5 jam setelah pemberian oral dengan bioavailabilitas sekitar 75,5 - 77,4%. Obat ini dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan, dan berikatan dengan protein sebesar 86%. Waktu paruh yang dimiliki oleh Empagliflozin sekitar 13 jam, dan dieliminasi 54,4% melalui urin dan 40% melalui feses. Empagliflozin dapat ditoleransi dengan baik pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (tahap 2-3), dan hanya beberapa yang menginduksi hipoglikemia pada kelainan ginjal stadium 4.⁵⁻⁷

c. Canagliflozin

Canagliflozin mencapai konsentrasi maksimal dalam plasma sekitar 1-2 jam

setelah pemberian oral. Bioavailabilitas absolutnya adalah 65% (dosis 300 mg) dan berikatan erat dengan protein plasma (99%). Kadar puncak plasma Canagliflozin tercapai dalam waktu 1-2 jam dan waktu paruh masing-masing 11 jam (untuk dosis 100 mg) dan 13 jam (untuk dosis 300 mg). Canagliflozin dimetabolisme oleh enzim UGT1A9 dan UGT2B4, dan akan dieliminasi melalui urin sebanyak 33%.⁵⁻⁷

d. Sotagliflozin

Sotagliflozin memiliki efek tergantung dosis, kecuali untuk ekskresi glukosa urin, akan menetap pada dosis sama atau lebih dari 200 mg sekali sehari. Mengkonsumsi obat sebelum sarapan telah terbukti memaksimalkan efeknya. Peningkatan ekskresi glukosa urin 24 jam relatif terhadap nilai dasar mungkin diakibatkan dari efek tambahan berupa penghambatan penyerapan glukosa di usus oleh SGLT1-i. Waktu puncak (Tmax) nya adalah 3 jam, dan hingga 97,7% berikatan dengan protein plasma. Sotagliflozin memiliki onset penyerapan cepat, dan waktu paruh (T1/2) antara 13,5 dan 20,7 jam pada pasien diabetes dengan fungsi ginjal normal.⁷

7.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

a. Dapagliflozin

Dapagliflozin adalah golongan SGLT2i pertama yang disetujui di dunia (Eropa pada

November 2012 dan AS pada Januari 2014). Dapagliflozin sekitar 1.200 kali lebih selektif terhadap SGLT2 daripada SLGT1.^{7,8}

Sediaan : 5 mg, 10 mg.

Dosis : dosis inisiasi dan dosis targetnya adalah sama, yaitu 10 mg per hari.

b. Empagliflozin

Empagliflozin disetujui pada tahun 2014 (Mei 2014 di Eropa, Agustus 2014 di AS). Empagliflozin adalah SGLT2i dengan selektivitas tertinggi untuk SGLT2 dibanding SGLT1 (>2.500 kali lipat).^{7,8}

Sediaan : 10 mg, 25 mg

Dosis : dosis inisiasi dan dosis targetnya adalah sama, yaitu 10 mg per hari.

c. Canagliflozin

Canagliflozin adalah SLGT2-i pertama yang disetujui di Amerika Serikat (Maret 2013). Obat ini sedikit kurang selektif untuk SGLT2 (selektivitas 250 kali lipat terhadap SGLT2 dibandingkan SGLT1).⁷

Sediaan : 100 mg dan 300 mg

Dosis : sekali sehari sebelum makan pertama dengan dosis awal 100 mg, yang dapat dititrasi hingga 300 mg per hari.

d. Sotagliflozin

Sotagliflozin adalah penghambat SGLT1/SGLT2 ganda pertama yang mencapai studi fase-III. Obat ini memiliki afinitas yang sedikit lebih besar untuk reseptor SGLT2 dibandingkan SGLT1 (hanya 20 kali lipat).⁷

Sediaan : 200 mg, 400 mg

Dosis : sekali sehari 200 mg, dapat ditingkatkan menjadi 400 mg/hari

Dari berbagai studi menyebutkan bahwa SGLT2i (Dapagliflozin dan Empagliflozin) tidak menunjukkan interaksi yang signifikan dengan obat lain, termasuk dengan obat antidiabetes dan diuretik. Pada diabetes melitus tipe 2, obat ini dapat dikombinasikan dengan metformin, sulfonylurea, pioglitazone, sitagliptin, dan voglibose. Meskipun tidak ada interaksi langsung, penggunaan obat ini bersama insulin dan golongan sulfonilurea dapat menambah efek hipoglikemia, serta meningkatkan risiko dehidrasi dan hipertensi jika digunakan bersama diuretik. Sedangkan untuk Canagliflozin, penggunaan obat ini bersama rifampisin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir akan menurunkan efektivitas Canagliflozin, karenanya disarankan untuk mempertimbangkan peningkatan dosis dari 100 mg menjadi 300 mg. Penggunaan Canagliflozin dengan digoxin menyebabkan peningkatan kadar plasma digoxin, sehingga perlu pemantauan kadar digoxin yang lebih ketat.^{8,9}

7.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

7.4.1 Efek samping

Data yang tersedia saat ini menunjukkan profil tolerabilitas obat golongan SGLT2i ini cukup baik untuk tiga obat yang tersedia yaitu Canagliflozin, Dapagliflozin dan Empagliflozin, dan sudah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) AS untuk pasar Amerika dan juga di negara

lain. Efek samping penggunaan SGLT2i tetap harus dipertimbangkan meskipun obat ini jarang menimbulkan efek samping dan umumnya ringan. Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah infeksi jamur genital wanita, infeksi saluran kemih dan peningkatan frekuensi buang air kecil.^{1,2}

a. Infeksi saluran genital dan saluran kemih

Kejadian infeksi jamur genital meningkat hingga lebih dari empat kali lipat pada pasien yang menggunakan SGLT2i, terutama pada wanita dan pasien yang memiliki riwayat infeksi jamur genital sebelumnya. Pada penggunaan Dapagliflozin, kejadian vulvovaginitis dan balanitis adalah 5,5%, dibandingkan dengan 0,6% pada placebo. Hasil serupa juga didapat pada penggunaan Empagliflozin dan Canagliflozin. Meskipun infeksi ini umumnya ringan dan mudah diobati dengan obat anti jamur, pasien harus diberikan edukasi untuk memantau tanda dan gejala, serta edukasi untuk menjaga kebersihan genital. Kejadian infeksi saluran kemih lebih rendah dibandingkan dengan infeksi genital, gejalanya ringan-sedang, dan biasanya dapat diatasi dengan obat standar.^{1,5}

b. Efek diuretik

Diuresis osmotik merupakan efek langsung dari mekanisme kerja SGLT2i. Efek peningkatan produksi urine akan semakin signifikan terutama pada geriatri dan pasien yang menggunakan obat diuretik. Karenanya perlu dilakukan evaluasi terhadap status

volume pasien serta penyesuaian dosis terutama pada pasien geriatri, pasien risiko tinggi dehidrasi, dan pasien yang mendapatkan SGLT2i, ARNI, dan diuretik *loop* secara bersamaan. Penggunaan obat ini juga dapat mengakibatkan terjadinya hipotensi, sehingga penggunaannya pada pasien dengan tekanan darah sistolik < 95 mmHg harus memperhatikan timbulnya hipotensi simptomatik. Kurangi atau berikan jeda antara dosis diuretik *loop* atau agen hipotensi lain (*RAAS blocker*) dengan SGLT2i.^{1,5}

c. Ketoasidosis diabetik

Dalam beberapa uji klinis diketahui bahwa SGLT2i dikaitkan dengan peningkatan risiko ketoasidosis diabetik, namun ini jarang terjadi (insidens 0.1%) dan cenderung terjadi pada awal pengobatan. Ketoasidosis diabetik ini dapat terjadi pada keadaan kadar glukosa darah normal atau sedikit meningkat (euglikemik). SGLT2i dapat menyebabkan asidosis akibat peningkatan produksi keton, dimana efek SGLT2i berupa penurunan glukosuria dan glukosa darah, akan menyebabkan penurunan pelepasan insulin endogen dan meningkatkan kadar glukagon. Perubahan insulin dan glukagon ini meningkatkan lipolisis dan melepaskan lebih banyak asam lemak bebas dari jaringan adiposa, yang kemudian digunakan untuk ketogenesis oleh hati. Badan keton dilepaskan ke sirkulasi sistemik untuk

menyediakan substrat energi alternatif saat glukosa darah rendah. Pada kondisi badan keton plasma yang tinggi, SGLT2i juga dapat memfasilitasi retensi ginjal dari badan keton dengan menurunkan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan dengan demikian mengurangi jumlah badan keton yang disaring di bawah kapasitas reabsorpsi tubulus ginjal. Risiko ketoasidosis meningkat pada pasien diabetes dengan defisiensi insulin relatif, termasuk keadaan sakit akut, pasien yang menjalani operasi, penyalahgunaan alkohol, dan penyakit autoimun yang berkaitan dengan rendahnya kadar insulin cadangan. Kenali tanda-tanda KAD pada pengguna obat ini, antara lain sesak nafas, mual, muntah, nyeri perut, kebingungan, anoreksia, rasa haus yang berlebihan, dan letargi. Pasien juga harus diberikan edukasi agar terhindar dari ketoasidosis diabetik, seperti menjaga asupan makanan dan menghindari diet rendah karbohidrat secara berlebihan. Hentikan sementara obat SGLT2i jika mengalami gejala dan tanda ketoasidosis, dan segera menghubungi dokter.^{5,10}

d. Efek hipoglikemia

Risiko hipoglikemia akibat penggunaan obat golongan SGLT2i sendiri cukup rendah, hal ini disebabkan karena mekanisme kerjanya yang tidak tergantung pada sekresi insulin, dan SGLT2i bekerja menurunkan ambang batas untuk glikosuria (60-90 g/hari) dengan menurunkan kapasitas maksimum

transpor ginjal untuk reabsorpsi glukosa, namun efek ini berkurang pada kondisi kadar glukosa rendah. SGLT2i sebagai tambahan monoterapi untuk metformin, tidak menyebabkan peningkatan hipoglikemia yang signifikan (atau hanya di ambang batas) dibandingkan dengan plasebo. Namun pada pasien diabetes tipe 2 yang menggunakan terapi kombinasi dengan insulin atau sulfonilurea dapat timbul kejadian hipoglikemia. Evaluasi pengobatan diabetes tipe 2 harus dilakukan terutama pada pasien yang berisiko tinggi hipoglikemia (orang tua, asupan sulit, gangguan fungsi ginjal) dengan mengurangi dosis insulin atau anti diabetes oral lain selain SGLT2i.^{2,3,11}

e. Risiko amputasi dan fraktur

Efek samping lainnya seperti fraktur dan amputasi terkait SGLT2i ditemukan dalam studi CANVAS (Canagliflozin), dimana kejadian amputasi tungkai bawah lebih tinggi pada pasien yang mendapatkan Canagliflozin dibandingkan plasebo. Penyebab pastinya belum diketahui, oleh karena itu disarankan untuk menghentikan penggunaan Canagliflozin pada pasien yang mengalami ulkus, osteomielitis dan gangren ekstremitas. Temuan ini tidak didapatkan pada studi Dapagliflozin dan Empagliflozin.⁵

f. Penggunaan pada kondisi gangguan fungsi ginjal

Respon farmakodinamik terhadap SGLT-2-i menurun dengan meningkatnya keparahan gangguan fungsi ginjal, karenanya perlu penyesuaian atau pembatasan dosis pada kondisi disfungsi ginjal sedang sampai berat. Sedikit penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) setelah inisiasi adalah sesuatu yang telah diprediksi dan bersifat reversibel, sehingga tidak dapat dijadikan alasan untuk menghentikan obat sebelum waktunya. Penurunan LFG sampai 15% kadang ditemukan pada waktu memulai obat ini, namun pada sebagian besar kasus akan membaik dalam 1-3 bulan. Pemantauan LFG harus dilakukan secara intensif pada kondisi gangguan ginjal akut saat inisiasi SGLT2i. Hindari atau hentikan obat-obat yang bersifat nefrotoksik seperti OAINS (obat anti inflamasi non steroid). Hentikan sementara SGLT2i bila penurunan LFG >30% dari nilai awal.⁸

7.4.2 Kontra indikasi

a. Hipersensitifitas terhadap obat SGLT2i

Walaupun jarang terjadi, namun efek samping berupa hipersensitivitas telah dilaporkan pada pasien yang mendapat terapi SGLT2i, yaitu berupa gatal dan ruam, dermatitis, eksim dan urtikaria. Suatu studi yang meneliti tentang efek samping SGLT2i dan menilai keamanan obat pasca pemasaran,

melalui pencarian *database* internasional farmakovigilans secara sistematis. Mereka menemukan 1136 kelainan kulit dan jaringan subkutan yang signifikan secara statistik akibat penggunaan SGLT2i, dengan 7% kasus kulit dikategorikan parah.¹²

b. Diabetes tipe 1

Diabetes tipe 1 bukanlah kontra indikasi absolut, tetapi pada pasien yang memiliki risiko tinggi untuk kejadian ketoasidosis harus dipertimbangkan kembali sebelum memberikan terapi obat SGLT2i. Penggunaan SGLT2i pada pasien diabetes tipe 1, diketahui meningkatkan efek samping yang serius, yaitu berupa ketoasidosis dibandingkan dengan plasebo. Dari data tentang penggunaan Sotagliflozin, *the United States Food and Drug Administration* (FDA) memperkirakan terjadi peningkatan kejadian ketoasidosis 8 kali lebih tinggi pada pasien DM tipe 1. Pasien diabetes tipe 1 lebih rentan mengalami ketoasidosis dibandingkan tipe 2, penyebab pastinya belum diketahui dengan jelas, namun salah satu hipotesis menyebutkan bahwa karena efek SGLT2i berupa penurunan glukosuria dan glukosa darah, maka pada pasien diabetes tipe 2 terjadi penurunan pelepasan insulin endogen dan meningkatkan kadar glukagon, sedangkan pada diabetes tipe 1, obat tidak dapat mengurangi kadar insulin endogen pasien, sehingga dokter harus menurunkan

dosis insulin. Rendahnya kadar insulin endogen basal khas diabetes tipe 1 dianggap meningkatkan risiko ketoasidosis dibandingkan dengan pasien diabetes tipe 2. Beberapa pemicu ketoasidosis yang potensial telah diidentifikasi pada pasien dengan diabetes tipe 1, diantaranya penyakit berat, menurunnya asupan makanan dan cairan, adanya infeksi, peningkatan aktivitas fisik, dan pengurangan atau penghentian dosis insulin secara tiba-tiba. Sedangkan dalam beberapa kasus, tidak ada faktor penyebab yang teridentifikasi. Namun demikian, penelitian lebih lanjut tetap diperlukan untuk menilai potensi terapeutik dan efek samping SGLT2i pada pasien diabetes tipe 1, termasuk manfaatnya terhadap ginjal dan kardiovaskular.^{8,10}

c. Hamil dan menyusui

Tidak ada data yang tersedia mengenai keamanan penggunaan SGLT2i pada ibu hamil dan menyusui. Pada studi terhadap hewan, diketahui menyebabkan gangguan pada janin. Obat ini juga tidak disarankan pada ibu menyusui, sehingga dimasukkan dalam kategori C.⁸

- d. Gangguan ginjal dengan eGFR < 20 mL/mnt/1,73 m².⁸**
- e. Hipotensi simtomatik atau tekanan darah sistolik < 95 mmHg.⁸**

7.5 Studi Klinis

Studi EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, dan DECLARE-TIMI 58 merupakan studi awal SGLT2i sebagai obat diabetes untuk melihat angka luaran kardiovaskular pada pasien yang sudah memiliki penyakit kardiovaskular atau pasien dengan faktor risiko kardiovaskular. Hasil studi ini menunjukkan penurunan angka kematian dan rawat inap berulang akibat gagal jantung pada pasien diabetes tipe 2 dengan penggunaan Empagliflozin dan Canagliflozin. Studi menggunakan Dapagliflozin menunjukkan penurunan angka rawat inap karena gagal jantung tanpa mempengaruhi mortalitas pada pasien diabetes.¹³⁻¹⁶

Meta-analisis menunjukkan obat golongan SGLT2i memiliki efek yang baik dalam menurunkan kematian kardiovaskular yang disebabkan oleh menurunnya jumlah rawat inap karena gagal jantung. Hasil ketiga studi ini menunjukkan efektivitas SGLT2i dalam mengurangi kejadian gagal jantung pada pasien diabetes tipe 2, selanjutnya menjadi hipotesis utama bahwa obat ini dapat digunakan pada pasien gagal jantung tanpa diabetes tipe 2.¹⁷

Studi DAPA-HF merupakan studi pertama yang melihat efektivitas Dapagliflozin pada pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri ($FEVKi \leq 40\%$) pada kelompok pasien dengan atau tanpa diabetes tipe 2. Studi DAPA-HF meneliti efek jangka panjang pemberian Dapagliflozin 10 mg dibandingkan dengan plasebo sebagai tambahan terapi medis optimal (OMT) terhadap morbiditas dan mortalitas pasien rawat jalan karena gagal jantung. Kriteria inklusinya adalah pasien dengan NYHA kelas fungsional III-V, dan memiliki $FEVKi \leq 40\%$ meskipun sudah dalam terapi medis optimal. Pasien juga memiliki peningkatan NT-proBNP plasma dan $eGFR \geq 30$ mL/mnt/1,73 m². Studi yang melibatkan 4744 pasien ini, menunjukkan hasil akhir luaran primer berupa gabungan

angka kematian kardiovaskular atau perburukan gagal jantung (rawat inap dengan diagnosis gagal jantung atau kunjungan mendesak ke poliklinik) menurun signifikan sebesar 26%, dengan *hazard ratio* (HR) 0.74; 95% *confidence interval* (CI) 0.65–0.85, $P < 0.001$, dengan median lama pengamatan 18,2 bulan.^{8,18} Terlebih lagi Dapagliflozin diketahui menurunkan angka kematian karena sebab apapun, dan hasil subanalisis menunjukkan perbaikan kualitas hidup setelah 8 bulan yang dinilai menggunakan *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Manfaat terlihat lebih awal setelah inisiasi Dapagliflozin, dan tidak ditemukan efek samping serius pada penggunaan obat ini. Dapagliflozin memiliki efektivitas yang sama pada kelompok diabetes tipe 2 maupun tanpa diabetes tipe 2, pada kadar NT-proBNP yang tinggi dan fraksi ejeksi yang lebih rendah, serta tidak tergantung dari nilai HbA1C.^{8,19,20}

Studi selanjutnya melihat bagaimana efek pemberian SGLT2i pada pasien gagal jantung dengan FEV₁ ≤40% terhadap luaran perbaikan kapasitas fungsional. Dari studi DEFINE-HF, pemberian Dapagliflozin tidak memberikan luaran positif dalam hal penurunan kadar NT-proBNP yang bermakna namun terlihat penambahan proporsi pasien yang mengalami perbaikan status fungsional (melalui penilaian KCCQ) atau penurunan kadar NT-proBNP lebih dari 20%.²¹

Studi DETERMINE-Reduced melihat efek pemberian Dapagliflozin 10 mg terhadap kualitas hidup dan kapasitas fungsional dalam 3 bulan pengobatan dibandingkan plasebo. Hasil studi ini menunjukkan bahwa Dapagliflozin memperbaiki status fungsional (melalui perbaikan KCCQ) pada 16 minggu pengamatan terutama pada kelompok yang memiliki keluhan yang lebih berat, namun studi ini tidak menunjukkan perbaikan tes jalan 6 menit dengan Dapagliflozin.²²

Studi EMPEROR-*Reduced* merupakan studi pertama Empagliflozin yang meneliti tentang efek Empagliflozin terhadap pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan dan tanpa diabetes. Studi ini menemukan bahwa Empagliflozin 10 mg dibandingkan plasebo dapat menurunkan luaran primer gabungan kematian atau rawat inap karena perburukan gagal jantung sebesar 25% (HR: 0.75; 95% CI: 0.65-0.86, p<0.001) pada pasien dengan NYHA kelas fungsional III-V, dan memiliki FEV_{Ki} ≤ 40% meskipun sudah mendapatkan terapi medis optimal. Studi ini melibatkan 3730 pasien dengan eGFR >20 mL/menit/1,73 m², dengan atau tanpa diabetes tipe 2. Penggunaan Empagliflozin juga menunjukkan perlambatan turunnya eGFR lebih lambat pada kelompok Empagliflozin daripada kelompok plasebo (-0,55 vs -2,28 ml per menit per 1,73 m² luas permukaan tubuh per tahun, P<0,001), dan pasien yang mendapatkan Empagliflozin memiliki risiko yang lebih rendah terhadap gangguan ginjal serius.²³

Meta analisis DAPA-HF dan EMPEROR-*Reduced* menunjukkan efektivitas Empagliflozin dan Dapagliflozin pada penurunan angka rawat inap karena gagal jantung, kematian kardiovaskular dan kematian karena sebab apapun serta memperbaiki luaran proteksi renal pada pasien gagal jantung tanpa latar belakang diabetes tipe 2.²⁴ Oleh karena itu, dalam berbagai panduan terapi gagal jantung, Dapagliflozin atau Empagliflozin direkomendasikan sebagai pilar utama pengobatan bersama dengan ACEi/ARNI, *beta-blocker*, dan MRA, untuk pasien dengan FEV_{Ki} ≤ 40%, terlepas dari status diabetesnya. Efek diuretik dan natriuretik SGLT2i dapat juga memberikan manfaat tambahan dalam mengurangi resistensi dan memungkinkan menurunkan kebutuhan loop diuretik.⁸

Studi CREDENCE meneliti efek Canagliflozin terhadap gagal ginjal dan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan

diabetes tipe 2, eGFR 30 sampai <90 mL/min/1,73 m², dan albuminuria [*urine albumin-to-creatinine ratio* (UACR) yang sangat tinggi >300 sampai 5000 mg /g], yang sudah mendapatkan menerima dosis stabil penghambat ACE atau ARB. Ada sekitar 15% populasi CREDENCE sudah memiliki riwayat gagal jantung sebelumnya.. Studi ini dihentikan lebih awal karena penurunan relatif 30% pada hasil akhir gabungan penyakit ginjal stadium akhir (*End stage renal disease*, ESRD), peningkatan kreatinin serum, atau kematian akibat ginjal atau sebab kardiovaskular (P=0,00001). Untuk hasil luaran sekunder, Canagliflozin menurunkan angka rawat inap karena gagal jantung (HR 0.61; 95% CI 0.47–0.80; P < 0.001). Studi ini menunjukkan bahwa pencegahan gagal jantung dapat dilakukan pada pasien diabetes tipe 2 dengan penyerta penyakit ginjal kronis.^{4,25}

Penghambat SGLT-1 dan 2, Sotagliflozin, juga telah diteliti pada pasien dengan diabetes dengan gagal jantung yang dirawat inap. Studi SCORED menunjukkan efek proteksi terhadap kematian kardiovaskular dan rawat inap karena gagal jantung. Begitu juga dengan studi SOLOIST yang melihat efek obat ini pada pasien diabetes dengan gagal jantung yang dirawat. Pemberian Sotagliflozin pasca stabilisasi gagal jantung akut atau 3 hari sebelum dipulangkan dapat mengurangi kematian kardiovaskular dan angka rawat inap karena gagal jantung tanpa melihat batasan FEVKi.^{8,26,27}

Setelah meneliti efek Empagliflozin pada gagal jantung dengan fungsi fraksi ejeksi menurun, dilakukan juga penelitian terhadap pasien gagal jantung dengan fungsi fraksi ejeksi terjaga (HFpEF), yaitu studi EMPEROR *Preserved*, yang hasilnya diterbitkan pada tahun 2021. Studi

ini merupakan studi *randomized, double-blind*, terhadap 5988 pasien dengan gagal jantung NYHA fungsional kelas kelas II-IV dan fraksi ejeksi ventrikel kiri lebih dari 40%. Pasien tersebut dirandomisasi dan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan Empagliflozin (10 mg sekali sehari) atau placebo, sebagai tambahan dari terapi rutin pasien. Hasil luaran primer studi ini adalah gabungan kematian kardiovaskular atau rawat inap karena gagal jantung. Dalam median pengamatan selama 26,2 bulan, luaran primer terjadi pada 415 dari 2997 pasien (13,8%) pada kelompok Empagliflozin dan pada 511 dari 2991 pasien (17,1%) pada kelompok placebo (*hazard ratio (HR)* 0,79; *confidence interval 95% (CI)*, 0,69 hingga 0,90; $P<0,001$). Efek ini terutama terkait dengan risiko rawat inap yang lebih rendah untuk gagal jantung pada kelompok Empagliflozin. Efek Empagliflozin tampak konsisten pada pasien dengan atau tanpa diabetes. Efek samping berupa infeksi genital dan saluran kemih tanpa komplikasi dan hipotensi dilaporkan lebih sering pada kelompok yang mendapatkan Empagliflozin.²⁸

Dapagliflozin juga menunjukkan efek yang serupa dengan Empagliflozin terhadap pasien HFpEF, studi DELIVER terhadap total 6.263 pasien gagal jantung simptomatis bergejala dan fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri $> 40\%$, sebanyak 1.151 (18%) pasien diantaranya merupakan HFimpEF, yaitu pasien yang mengalami perbaikan fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri dari $\leq 40\%$ menjadi $> 40\%$. Peserta dirandomisasi dan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu yang mendapatkan 10 mg Dapagliflozin atau placebo. Hasil luaran primer studi ini adalah gabungan dari kematian kardiovaskular atau perburukan gagal jantung (rawat inap atau kunjungan darurat akibat gagal jantung). Selama rata-rata pengamatan 2,3 (IQR, 1,7-2,8) tahun, kejadian luaran primer terdapat pada 16,4% (n=512)

kelompok Dapagliflozin dan 19,5% (n=610) kelompok plasebo (HR, 0,82 [95% CI, 0,73-0,92]; P <.001). Studi ini juga menemukan hasil yang sama pada subjek dengan fraksi ejeksi kurang dari 60% dibandingkan dengan populasi keseluruhan (HR, 0,83 [95% CI, 0,73-0,95]; P=.009). Dalam penilaian terpisah, terdapat penurunan yang bermakna terhadap kejadian rawat inap atau kunjungan darurat akibat gagal jantung pada kelompok Dapagliflozin dibandingkan dengan kelompok plasebo (HR, 0,79 [95% CI, 0,69-0,91]) dan juga penurunan kematian kardiovaskular (HR, 0,88 [95% CI, 0,74-1,05]). Dari hasil luaran sekunder ditemukan penurunan yang signifikan pada total kejadian perburukan gagal jantung dan kematian kardiovaskular dengan penggunaan Dapagliflozin, dimana 815 kejadian pada kelompok Dapagliflozin dan 1057 terjadi pada kelompok plasebo (HR, 0,77 [95% CI]. , 0,67-0,89]; P <.001). Dalam analisis keamanan, efek samping serius, termasuk kematian, ditemukan pada 43,5% (n=1361) kelompok Dapagliflozin dan 45,5% (n=1423) kelompok plasebo. Penghentian obat karena efek samping terjadi pada 5,8 % dari kelompok Dapagliflozin dan 5,8% dari kelompok plasebo. Peserta dengan HFimpEF memiliki tingkat kejadian yang serupa secara konsisten dengan peserta dengan EF > 40%. Pada peserta dengan HFimpEF, Dapagliflozin menurunkan hasil luaran primer gabungan dengan *hazard ratio* (HR) = 0.74, 95% *confidence interval* (CI) = 0.56–0.97), kejadian pertama perburukan gagal jantung (HR = 0.84, 95% CI = 0.61–1.14), kematian kardiovaskular (HR = 0.62, 95% CI = 0.41–0.96) dan total kejadian perburukan gagal jantung (rate ratio = 0.68, 95% CI = 0.50–0.94).^{29,30}

Daftar Pustaka

1. Fonseca-Correa JI and Correa-Rotter R (2021) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front. Med.* 2021;8:777861.
2. Halimi, S., & Vergès, B. (2014). Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes & Metabolism*. 2014; 40(6), S28–S34.
3. Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, Bauersachs J, Anker SD, Ray R, Cavusoglu Y, Polovina M, Metra M, Ambrosio G, Prasad K, Seferovic J, Jhund PS, DattiloG, Celutkiene J, Piepoli M, Moura B, Chioncel O, Ben Gal T, Heymans S, de Boer RA, Jaarsma T, Hill L, Lopatin Y, Lyon AR, Ponikowski P, Lainscak M, Jankowska E, Mueller C, Cosentino F, Lund L, Filippatos GS, Ruschitzka F, Coats AJS and Rosano GMC. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1495-1503.
4. Butler J, Handelsman Y, Bakris G, Verma S. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications for incident and prevalent heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:604–617.
5. Morris, D. The SGLT2 inhibitors – where are we now? *Journal of Diabetes Nursing*. 2017;21:162–7
6. Kalra, S. Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014;Vol. 5. 355-366.
7. Alvaro Garcia-Ropero, Juan J. Badimon & Carlos G. Santos-Gallego. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2018;14:12, 1287-1302.

8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48): 3599-3726
9. Ndefo UA, Anidiobi NO, Basheer E, Eaton AT. Empagliflozin (Jardiance): A Novel SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type-2 Diabetes. *Drug Forecast.* 2015; 20(6), 364-8.
10. Fattah H, Vallon V. The Potential Role of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2018 May ; 78(7): 717–726.
11. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A, Scisciola L, Di Meo I, Sullo MG, Rafaniello C and Sportiello L. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:1010693
12. Boccardi A, Shubrook JH. Cutaneous Reactions to Antidiabetic Agents: A Narrative Review. *Diabetology.* 2022; 3(1), 97-107
13. Lam CSP, Chandramouli C, Ajooha V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *Journal of the American Heart Association.* 2019;8:e013389
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE and Investigators E-RO. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR and Group CPC. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.

16. Wiviott SD, Raz I and Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *N Engl J Med.* 2019;380:1881-1882.
17. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, CahnA, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH and Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31-39.
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Committees D-HT and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
19. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Johanson P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS and McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA.* 2020;323:1353-1368.
20. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS,

- Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjostrand M, Langkilde AM and McMurray J JV. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141:90-99.
21. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA, Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld J, Malone M, Margulies K, Mentz RJ, Mutharasan RK, Pursley M, Umpierrez G and Kosiborod M. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019;140:1463-1476
 22. Blair, HA. Dapagliflozin: A Review in Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2021;21:701–710
 23. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S and Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143:326-336.
 24. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W and Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-829.
 25. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW and Investigators CT. Canagliflozin

and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.

26. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG and Investigators S. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-139.
27. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B and Investigators S-WT. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117-128.
28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, La Rocca HPB, Choi DJ, Chopra V, Valenzuela EC, Gian netti N, Gomez-Mesa JE, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451-146.
29. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, deMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387:1089-1098
30. Margulies KB, DELIVERing Progress in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387:1138-1140.

• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •
• • • • • • •

• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •

BAGIAN 8

DIURETIK

8.1 Furosemide

Diuretik *loop*, seperti Furosemide, adalah obat yang menghambat reabsorpsi dari ion natrium dan ion klorida pada tubulus ginjal yang menyebabkan meningkatnya produksi urin. Pada gagal jantung, diuretik *loop* digunakan untuk mengurangi kelebihan cairan dan memperbaiki gejala seperti sesak napas dan edema. Perlu diketahui bahwa farmakokinetik dan farmakodinamik diuretik *loop* pada gagal jantung berbeda dibanding pada individu yang sehat. Pada gagal jantung sering terjadi gangguan fungsi ginjal yang menyebabkan kurangnya klirens diuretik *loop* dan meningkatnya waktu paruh. Sebagai tambahan, efektivitas diuretik *loop* pada gagal jantung kemungkinan kurang karena terjadinya resistensi diuretik.

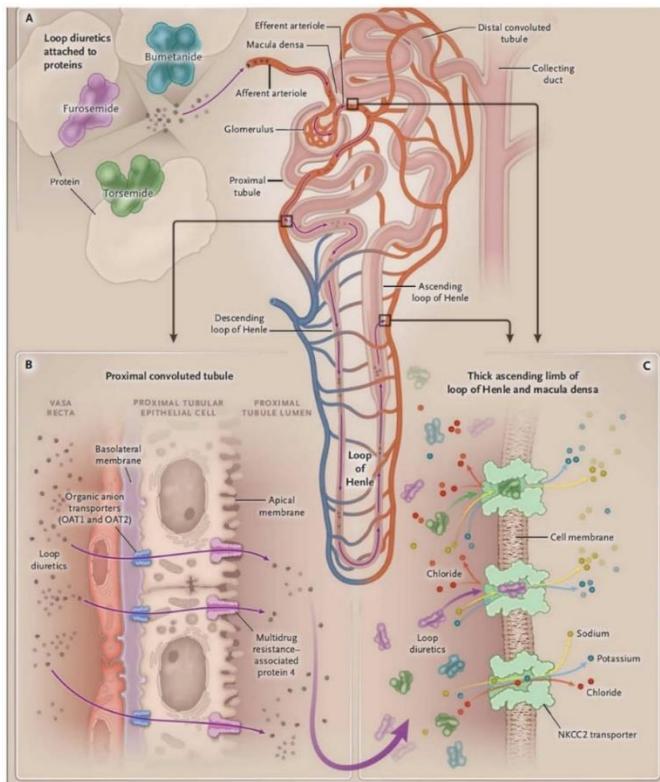
8.1.1 Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja diuretik *loop* melengkapi hambatan terhadap kotransporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (NKCC2) pada *thick ascending limb loop* Henle. Kotransporter ini bertanggungjawab untuk reabsorpsi 20% ion natrium dan ion klorida yang difiltrasi pada tubulus ginjal. Dengan penghambatan pada kotransporter ini, diuretik *loop* mengurangi reabsorpsi ion-ion tersebut, sehingga terjadi peningkatan eksresi dari air dan elektrolit.^{1,2}

Diuretik *loop* juga memiliki efek sekunder terhadap tubulus *convoluted* distal dan tubulus pengumpul dengan menghambat aksi pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$. Pompa tersebut bertanggung jawab untuk reabsorpsi ion natrium pada tubulus ginjal.

Hambatan pada pompa ini juga menyebabkan peningkatan eksresi air dan elektrolit.¹

Penting untuk dipahami bahwa diuretik *loop* dapat menyebabkan hilangnya elektrolit penting seperti kalium yang dapat menyebabkan efek samping yang serius jika tidak dipantau dan ditatalaksana dengan baik. Secara keseluruhan mekanisme kerja diuretik *loop* cukup kompleks, ilustrasi cara kerja dari diuretik *loop* dapat dilihat pada Gambar 8.1.



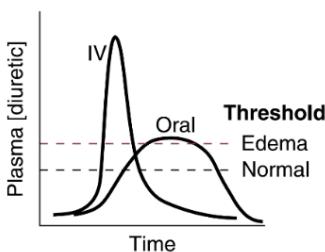
Gambar 8. 1 Mekanisme kerja diuretik *loop*. Diuretik *loop* yang bersirkulasi terikat pada protein dan disekresikan pada lumen tubulus oleh *organic anion transporters* (OAT1 dan OAT2) pada membran basolateral. Diuretik berkompetisi

dengan klorida untuk berikatan dengan NKCC2 yang ada di macula densa. Peningkatan absorpsi garam pada tubulus proksimal menghambat transport yang sensitif terhadap diuretik.⁴

8.1.2 Farmakokinetik

Farmakokinetik dari diuretik *loop* mengacu kepada absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi dari obat. Pada saat diuretik *loop* diberikan oral, secara cepat diabsorpsi di tractus gastrointestinal dan mencapai puncak konsentrasi pada plasma dalam 0.5-2 jam. Absorpsi Furosemide dipengaruhi oleh makanan yang menghambat puncak konsentrasi. Absorpsi gastrointestinal dapat melambat, khususnya ada kasus edema pada pasien gagal jantung.³ Selanjutnya diuretik *loop* didistribusikan ke seluruh tubuh, dengan konsentrasi tertinggi didapatkan pada tubulus ginjal tempatnya bekerja pada *renal epithelial sodium channels* (ENaC) untuk menginhibisi ion Na⁺.

Pada diuretik yang diberikan dalam bentuk injeksi puncak konsentrasi plasma lebih tinggi khususnya jika puncak natriuresis meningkat, sehingga lebih efektif pada saat terjadi gangguan pada serapan gastrointestinal (Gambar 8.2). Edema pada usus dan aliran darah pada duodenum yang rendah memperlambat absorpsi sehingga mengurangi puncak kadar di plasma, sehingga dapat menyebabkan resistensi diuretik.⁴



Gambar 8. 2 Perbandingan konsentrasi plasma diuretik setelah pemberian intravena dan oral⁴

Diuretik *loop* dimetabolisme di hati dan ginjal, dengan metabolit dieksresikan lewat urin. Metabolisme diuretik minimal, sebagian besar (50%) obat dieliminasi tanpa perubahan lewat urin. Waktu paruh eliminasi diuretik *loop* cukup singkat, biasanya kurang dari 6 jam, artinya obat tersebut dieliminasi secara cepat dari tubuh. Namun waktu paruh eliminasi bervariasi bergantung pada jenis obat. Rangkuman farmakokinetik dari diuretik *loop* dapat dilihat pada Tabel 8.1.¹

Tabel 8. 1 Farmakokinetik diuretik *loop*¹

Diuretik <i>loop</i>	Bioavaibilitas oral, %	Waktu paruh ($t \frac{1}{2}$), jam			
		Normal	CKD	Sirosis	Gagal Jantung
Furosemide	50 (10-100)	1.5-2	2.8	2.5	2.7
Bumetanide	80-100	1	1.6	2.3	1.3
Torsemide	68-100	3-4	4-5	8	6

Tujuan terapi dengan diuretik *loop* pada gagal jantung tidak hanya untuk meningkatkan natriuresis, namun juga untuk mencapai kesimbangan negatif antara garam dan air pada jangka pendek (dekongesti), dan mengurangi volum ekstraseluler secara kronis. Karena waktu paruh diuretik *loop* lebih pendek dari waktu pemberian (sering diberikan 1-2

kali per hari), sehingga diuretik *loop* hanya meningkatkan natriuresis hanya dalam beberapa jam, diikuti dengan fase eksresi natrium yang rendah, sering disebut efek retensi Natrium pasca-diuretik, sehingga untuk menginduksi balans Na⁺ yang negative, eksresi garam dalam 24 jam harus melebihi asupan garam. Saat asupan garam tinggi, efek retensi Natrium pasca-diuretik akan merusak natriuresis yang sebelumnya terjadi karena diuretik *loop*, khususnya jika interval pemberian terlalu lama. Sebaliknya, asupan garam yang rendah menyebabkan natriuresis melebihi asupan, hal tersebut menggarisbawahi pentingnya asupan garam, waktu paruh obat, dan interval dosis pada pasien gagal jantung.⁴

Disaat volume ekstraseluler berkurang, terjadi adaptasi sekunder berupa turunnya respon natriuresis terhadap suatu dosis diuretik, hal ini sering disebut dengan “*braking phenomenon*” yang dapat menyebabkan aktivasi dari sistem nervus simpatetik dan renin-angiotensin-aldosteron, serta remodelling pada nefron.⁵

8.1.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Walaupun dosis optimal diuretik *loop* yang digunakan pada gagal jantung tidak diketahui secara pasti, namun penggunaannya secara umum dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan sesuai dengan keperluan sampai dengan tercapai target diuresis yang diinginkan. Dosis diuretik *loop* harus diatur secara individual berdasarkan kondisi klinis pasien, fungsi ginjal, kadar elektrolit, dan respon terhadap

terapi. Panduan dosis diuretik *loop* dapat dilihat pada Tabel 8.2.

Tabel 8. 2 Dosis diuretik *loop* pada gagal jantung⁶

Diuretik <i>Loop</i>	Dosis awal/dosis kronis yang lazim (mg)	Dosis maksimal (mg)	Onset kerja
Fursemide	20-40/40-240	400-600	Oral: 0.5-1 jam
Bumetanide	0.5-1.0/1-5	10-15	
Torsemide	5-10/10-20	200-300	IV: 5-10 menit SC: 0.5 jam
Dosis intravena dan dosis oral diuretik <i>loop</i> sama			

Absorpsi diuretik mungkin berubah pada keadaan edema gastrointestinal, gastroparesis, dan pengosongan lambung yang lambat. Terkadang pemberian diuretik intravena diperlukan pada kondisi tersebut. Konsentrasi obat pada tempat aksi diuretik di lumen tubulus kemungkinan tidak adekuat karena dekompenasi gagal jantung, hipoperfusi renal, atau sekresi yang terganggu karena hipoalbuminemia.⁷

Dibandingkan dengan dosis bolus, infus diuretik kemungkinan lebih efektif untuk memperbaiki diuresis. Hal tersebut dapat menurunkan fluktuasi volume intravaskular sehingga produksi urine per jam lebih konstan dengan penambahan gradual. Infus diuretik juga mengurangi kemungkinan efek retensi Natrium pasca-diuretik.⁸ Dosis bolus *loop* diuretik harus diberikan sebelum memberikan infus diuretik (dosis dapat dilihat pada Tabel 8.3).

Tabel 8. 3 Dosis untuk infus diuretik intravena⁹

Diuretik	Dosis inisial (mg)	Laju infus (mg/jam) berdasarkan LFG (ml/menit)		
		< 25	25-75	> 75
Furosemide	40	20 kemudian 40	10 kemudian 20	10
Bumetanide	1	1 kemudian 2	0.5 kemudian 1	0.5
Torsemide	20	10 kemudian 20	5 kemudian 10	5

8.1.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Walaupun efektif dalam mengatasi kongesti pada gagal jantung, diuretik *loop* juga memiliki beberapa efek samping yang harus diperhatikan. Efek samping yang paling sering terjadi adalah dehidrasi dan imbalans elektrolit. Imbalans elektrolit yang sering terjadi adalah hipokalemia dan hipomagnesemia yang menyebabkan beberapa masalah lain diantaranya: kelemahan atau kram pada otot, dan aritmia. Efek samping lain yang mungkin terjadi adalah perburukan fungsi ginjal, karena diuretik *loop* bekerja dengan menghambat reabsorpsi ion pada ginjal sehingga dapat memperberat kerja ginjal yang pada akhirnya dapat menyebabkan perburukan fungsi ginjal, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal sebelumnya. Sangat penting untuk melakukan pemantauan fungsi ginjal dan nilai elektrolit pada pasien yang mendapatkan diuretik *loop*. Diuretik *loop* juga dapat memperburuk gejala gout, dengan meningkatkan risiko hiperurisemia.¹⁰

Beberapa efek samping yang mungkin terjadi dan cara mengatasinya dapat dilihat pada Tabel 8.4.

Tabel 8. 4 Efek samping dari Diuretik *loop* dan tatalaksananya^{1, 10}

Efek Samping	Tatalaksana
Perburukan fungsi ginjal	Nilai status volume Evaluasi penyebab lain Penyesuaian dosis diuretik Pemantauan ketat fungsi ginjal
Ototoksisitas	Penyesuaian dosis diuretik Ganti jenis diuretik jika memungkinkan
Hipomagnesemia	Restriksi garam Penyesuaian dosis diuretik Suplementasi magnesium oral Suplementasi magnesium parenteral (kasus emergensi)
Hiperurisemia	Pemberian obat penurun asam urat
Hipokalemia	Restriksi Natrium 70-100 mEq/hari Penggunaan MRA atau penghambat ACE bersamaan dengan diuretik <i>loop</i> Suplementasi kalium oral (20-40 mEq/hari) Peningkatan asupan makanan tinggi kalium

Salah satu kontraindikasi utama dari diuretik *loop* adalah hipovolemia. Oleh karena itu penting untuk memantau ketat status volum dan kadar elektrolit pada pasien yang menggunakan diuretik *loop*, khususnya pada pasien dengan risiko tinggi terjadi hipovolemia seperti populasi geriatrik.¹¹

Pasien dengan riwayat sensitivitas terhadap agen diuretik dikontraindikasikan untuk mendapatkan diuretik dari golongan yang sama.

Diuretik *loop* juga dikontraindikasikan pada gangguan elektrolit yang sangat berat, penggunaannya harus ditunda sampai gangguan elektrolit telah teratasi.¹¹

8.1.5 Studi Klinis

Rekomendasi diuretik *loop* pada pedoman tatalaksana gagal jantung yang dikeluarkan oleh AHA/ACC/HFSA pada tahun 2022 adalah kelas I-Level B,¹² begitu pula dengan HFA/ESC pada tahun 2021 memberikan rekomendasi Kelas I-Level C untuk pasien gagal jantung yang mengalami retensi cairan untuk memperbaiki gejala.¹³

Studi DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*) dirancang untuk menjawab pertanyaan tentang terapi diuretik *loop* intravena pada pasien gagal jantung akut yang menjalani rawat inap. Studi ini membandingkan terapi Furosemide dosis tinggi dibandingkan dengan dosis rendah, serta membandingkan antara terapi infus secara kontinu dengan terapi bolus intravena intermiten. Walaupun tidak terjadi perbedaan bermakna pada penilaian gejala pasien secara menyeluruh, namun kelompok dengan dosis Furosemide yang tinggi memiliki luaran yang lebih baik termasuk didalamnya adalah berkurangnya sesak napas, perubahan berat badan, dan total dari cairan yang hilang. Pada studi ini juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara bolus intravena dengan infus intravena kontinu.¹⁴

Penelitian terbaru REALITY-AHF (*Registry Focused on Very Early Presentation and Treatment*

in Emergency Department of Acute Heart Failure) merekomendasikan dosis Furosemide yang dapat diberikan kepada pasien gagal jantung akut dengan mempertimbangkan efisiensi dan faktor prognosis. Studi ini menunjukkan bahwa dosis diuretik yang direkomendasikan pedoman tatalaksana gagal jantung (40 mg intravena untuk pasien yang belum pernah mendapatkan Furosemide sebelumnya) berkaitan dengan masa rawat inap yang lebih rendah dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah, dan memiliki angka harapan hidup dalam 60 hari yang lebih tinggi dibandingkan dengan dosis yang lebih tinggi. Studi ini merekomendasikan dosis yang tertera pada pedoman tatalaksana gagal jantung mempertimbangkan nilai prognosis dan efisiensi diuretik.¹⁵

8.2 Thiazide dan Diuretik Mirip-Thiazide

Diuretik Thiazide biasanya digunakan sebagai regimen tambahan diuretik *loop* untuk meningkatkan diuresis pada pasien gagal jantung dengan edema yang refrakter. Kombinasi sinergistik ini terjadi melalui berbagai mekanisme, diantaranya:¹

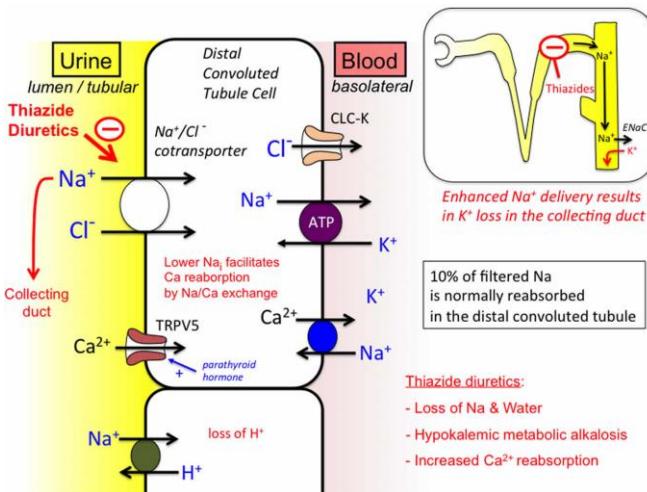
- Menurunkan retensi Natrium pasca-diuretik
- Menurunkan transpor Natrium sepanjang tubulus proksimal melalui inhibisi karbonik anhydrase
- Inhibisi reabsorbsi Natrium pada distal *convoluted tubule*

Terdapat lima tipe Thiazide yang biasa digunakan, yaitu: Hydrochlorothiazide (HCT), Chlorthalidone, Metolazone, Indapamide, dan Chlorothiazide (terdapat sediaan intravena). Kelima jenis Thiazide tersebut dapat

digunakan untuk terapi tambahan terhadap edema yang berkaitan dengan gagal jantung.

8.2.1 Mekanisme Kerja

Thiazide bekerja dengan menghambat kanal Na/Cl pada segmen proksimal di *distal convoluted tubule* (DCT). Saat kanal Na/Cl terhambat, terjadi penurunan kadar Natrium yang melewati membran lumen, kemudian menurunkan kerja pompa Na/K dan menurunkan arus Natrium dan air ke interstisial. Mekanisme kerja Thiazide dimulai dengan ikatan obat ini terhadap *Natrium-Chloride Cotransporter* (NCC) pada DCT. NCC bertanggung jawab terhadap reabsorpsi ion Natrium dan Klorida dari filtrasi di tubulus ginjal untuk kembali ke aliran darah. Saat Thiazide berikatan dengan NCC, obat ini menghambat reabsorpsi ion Natrium sehingga menyebabkan peningkatan eksresi ion Natrium pada urine. Peningkatan ekresi ion Natrium ini menyebabkan penurunan jumlah air yang direabsorpsi oleh ginjal, sehingga menyebabkan peningkatan produksi urine dan penurunan volume darah. Penurunan volume darah ini menyebabkan penurunan tekanan darah dan memperbaiki hipertensi.^{2,3} Cara kerja Thiazide dapat dilihat pada Gambar 8. 3.



Gambar 8. 3 Cara kerja Thiazide³

8.2.2 Farmakokinetik

Farmakokinetik Thiazide cukup sederhana, obat ini diabsorpsi secara baik melalui traktus gastrointestinal dan memiliki bioavailabilitas yang tinggi. Obat ini kemudian didistribusikan ke ginjal, kemudian bekerja pada tubulus ginjal untuk menimbulkan efek diuretik.

Waktu Thiazide bervariasi sesuai dengan jenisnya, waktu paruh HCT biasanya berkisar antara 6 dan 15 jam, artinya obat ini hanya memiliki durasi kerja yang singkat, sedangkan waktu paruh Chlortalidone sangat panjang hingga 60 jam. Waktu paruh Thiazide akan memanjang pada pasien dengan gangguan ginjal.⁶

Salah satu faktor kunci yang mempengaruhi farmakokinetik Thiazide adalah ikatannya terhadap protein plasma. Obat ini memiliki afinitas yang tinggi

terhadap plasma protein, artinya obat ini tidak mudah untuk dieliminasi dari aliran darah. Hal tersebut dapat menyebabkan efek obat yang memanjang dan waktu eliminasi yang lebih lambat dari tubuh.³ Rangkuman farmakokinetik Thiazide dapat dilihat pada Tabel 8.5.

Tabel 8. 5 Farmakokinetik Thiazide^{2,6}

Thiazide	Bioavaibilitas oral, %	Waktu paruh ($t \frac{1}{2}$), jam	
		Normal	CKD
HCT	55-77	6-15	Memanjang
Chlorthalidone	61-72	40-60	
Metolazone	70-90	14-20	
Chlorothiazide	9-56%	¾ - 3	

8.2.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Dosis ekuipotent untuk HCT adalah 25 mg, chlorthalidone 12.5 mg, metolazone 2.5 mg, dan indapamide 2.5 mg. Pada gangguan ginjal, durasi kerja HCT dan chlorthalidone dapat menjadi sangat memanjang. Panduan dosis untuk Thiazide dapat dilihat pada Tabel 8.6.⁶

Tabel 8. 6 Dosis Thiazide⁶

Diuretik Thiazide	Dosis awal/dosis kronis yang lazim (mg)	Dosis maksimal (mg)	Onset kerja
HCT	25/12,5-100	200	Oral: 1 – 2,5 jam
Chlorthalidone	25/25-200	100	
Metolazone	2,5/2,5-10	20	
Chlorothiazide	500-1000 (tersedia iv)		Intravena: 30 menit
Pengaruh absorpsi enteral oleh makanan tidak diketahui			

Rasional penggunaan Thiazide pada gagal jantung akut berdasarkan temuan peningkatan aviditas sodium di nefron distal pada kasus

penggunaan loop diuretik jangka panjang.¹⁷ Pada data percobaan binatang menunjukkan terjadi hipertrofi pada nefron distal pada penggunaan loop diuretik kronis yang menjelaskan terjadinya resistensi diuretik.¹⁸ Data terbaru mendukung efektivitas Thiazide pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (<30mL/menit).¹⁹

Penghambatan ambilan Natrium pada segmen nefron yang berbeda artinya menggunakan kombinasi dua diuretik atau lebih dari kelas diuretik yang berbeda, dapat menghasilkan aksi yang sinergistik dari mekanisme kerja sehingga meningkatkan respon diuretik. Penggunaan diuretik *loop* yang dikombinasikan dengan Thiazide dengan atau tanpa MRA merupakan hal lazim pada praktek sehari-hari. Namun harus diingat, kombinasi terapi diuretik ini berkaitan dengan peningkatan efek samping yang signifikan seperti imbalans elektrolit, dehidrasi, dan gangguan ginjal. Hal ini membutuhkan pemantauan yang ketat dan sebaiknya hanya dikerjakan pada pasien dengan resistensi yang tinggi terhadap diuretik.⁸

Tabel 8. 7 Terapi kombinasi diuretik⁹

Saat dosis efektif atau maksimal diuretik <i>loop</i> telah tercapai, tambahkan:
Diuretik <i>distal convulated tubule</i> Metalazone 2.5 – 10 mg perhari per oral HydrochlorThiazide 25 – 100 mg per hari per oral ChloroThiazide 500 – 1000 mg intravena
Diuretik tubulus proksimal Acetazolamide 250 – 375 mg per hari sampai dengan 500 mg intravena
Diuretik hemat Kalium Spironolakton 100 – 200 mg per hari Amiloride 5 – 10 mg per hari

8.2.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Efek samping Thiazide sebagian besar terjadi karena imbalans ion yang disebabkan hilangnya Natrium pada DCT.³

- Hipokalemia, merupakan efek samping yang paling sering terjadi karena Thiazide. Hipokalemia merupakan sekuele dari aksi yang dimediasi aldosteron terhadap pompa Na/K di *convoluted tubules*.
- Hipokalemia dapat terjadi pada 2-3 minggu pertama terapi dengan HCT.
- Hiponatremia, disebabkan oleh berkurangnya reabsorpsi Natrium dan cairan. Sering terjadi pada 2-3 minggu pertama terapi, setelah itu pasien biasanya dalam keadaan yang stabil.
- Alkalosis metabolik, terjadi karena hipokalemik alkalosis metabolik yang disebabkan peningkatan eksresi ion kalium dan hidrogen yang dimediasi oleh aldosteron.
- Hiperkalsemia, terjadi karena peningkatan reabsorpsi kalsium dari membran lumen ke

interstisium sebagai pertukaran dengan Natrium, sehingga Thiazide menurunkan kadar kalsium dalam urine dan meningkatkan kadar kalsium dalam darah.

- Hiperglikemia, Thiazide dapat menyebabkan hipokalemia yang pada tingkat sel B pankreas dapat menyebabkan hiperpolarisasi sehingga menurunkan sekresi insulin.
- Hiperurisemia, disebabkan oleh Thiazide secara langsung meningkatkan reabsorpsi urat pada tubulus proksimal menggunakan anion OAT1 penukar pada membran basolateral dan anion OAT4 penukar urat pada membran lumen.
- Pankreatitis, terdapat hipotesis bahwa Thiazide memiliki efek toksik terhadap pankreas dan menyebabkan peningkatan sekresi pankreas dan iskemia pada pankreas.

Kontraindikasi penggunaan Thiazide adalah dehidrasi, anuria dan reaksi sensitivitas terhadap Thiazide. Walaupun jarang, Thiazide dapat menyebabkan sindroma Stevens-Johnson. Sama seperti sebagian besar diuretik lainnya, Thiazide kontraindikasi untuk diberikan pada gangguan elektrolit berat sampai dengan gangguan elektrolit tersebut terkoreksi. Panduan tidak menyarankan untuk memberikan Thiazide pada gangguan ginjal kronik stadium 4 atau 5 yang bertujuan untuk diuretik (bukan sebagai antihipertensi). Pada kondisi tersebut lebih dianjurkan untuk menggunakan diuretik *loop* (hal ini tidak berlaku pada metolazone yang dapat digunakan untuk diuresis pada pasien gagal ginjal kronis).³

8.2.4 Studi Thiazide pada Gagal Jantung

Pada pedoman tatalaksana gagal jantung yang dikeluarkan ESC/HFA pada tahun 2021 merekomendasikan kombinasi diuretik *loop* dengan Thiazide pada pasien dengan edema resisten yang tidak menunjukkan respon dengan peningkatan dosis diuretik *loop* (IIa).¹³

Sebuah studi pada tahun 2015 membandingkan antara Metolazone dan ChloroThiazide pada pasien gagal jantung dekompensasi akut dengan resistensi diuretik menyimpulkan bahwa penghambatan nefron sekuensial dengan metolazone atau chloroThiazide efektif dan aman pada pasien gagal jantung dekompensasi akut, disfungsi ginjal, dan resistensi diuretik.¹⁶

Pada tahun 2022, studi CLOROTIC yang melibatkan 230 pasien dengan gagal jantung akut bertujuan untuk mengevaluasi penambahan HCT terhadap Furosemide intravena sebagai strategi untuk memperbaiki respon diuretik. Studi ini menyimpulkan bahwa penambahan HCT terhadap terapi diuretik *loop* memperbaiki respon diuretik pada pasien gagal jantung akut, namun perlu diperhatikan bahwa angka perburukan fungsi ginjal lebih tinggi pada pasien yang mendapatkan HCT (46.5% vs 17.2%, p < 0.001), begitu juga dengan kejadian hipokalemia.²⁰

8.3 Acetazolamide

8.3.1 Mekanisme Kerja

Acetazolamide adalah obat golongan diuretik dengan mekanisme kerja penghambat *carbonic*

anhydrase. *Carbonic anhydrase* banyak ditemukan di tubulus proksimal ginjal dan sel darah merah yang berfungsi untuk mengabsorbsi sodium, bikarbonat, dan klorida. Saat acetazolamide menghambat *carbonic anhydrase* maka sodium, bikarbonat, dan klorida akan diekskresikan dan akan menyebabkan ekskresi air atau terjadinya proses diuresis. Secara klinis hal ini akan menghasilkan penurunan tekanan darah, penurunan tekanan intrakranial, dan penurunan tekanan intraokular. Hasil lain akibat meningkatnya kadar *carbonic anhydrase* adalah pH darah menjadi lebih asam namun kadar bikarbonat yang banyak pada urin akan mengakibatkan urin menjadi basa.²⁴

8.3.2 Farmakokinetik

a. Absorbsi

Acetazolamide diabsorbsi baik melalui saluran cerna, dengan puncak konsentrasi plasma akan tercapai dalam 1-3 jam dan konsentrasi menurun dalam 24 jam setelah obat diberikan.

b. Distribusi

Acetazolamide didistribusikan melalui jaringan tubuh dengan konsentrasi utamanya pada sel darah merah, plasma dan tubulus proksimal ginjal. Distribusi minornya pada hati, otot, mata dan sistem saraf pusat. Kemampuan acetazolamide menembus sawar plasenta masih belum diketahui.

c. Metabolisme

Acetazolamide tidak melalui proses metabolisme.

d. Ekskresi

Waktu paruh plasma 6-9 jam; eliminasi utama melalui ekskresi ginjal.²³

8.3.3 Jenis sediaan, Dosis, dan Interaksi

a. Jenis sediaan

Tablet 125 mg, 250 mg, 500 mg; Bubuk injeksi 500 mg; Kapsul lepas lambat 500 mg

Dosis untuk diuretik gagal jantung: 250-375 mg/hari

b. Interaksi

Efek dari penghambat asam folat, obat diabetes oral, dan antikoagulan oral mungkin akan meningkat akibat acetazolamide. Efektivitas antiseptik urin seperti methenamine akan dihambat akibat efek basa pada urin pada pemberian acetazolamide.²³

8.3.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

a. Efek samping

Efek samping utama yang sering dilaporkan adalah kelelahan, mual, muntah, nyeri perut, dan diare. Beberapa pasien juga mengalami parastesia, buang air besar kehitaman, menurunnya libido, tinnitus, dan gangguan perasa. Efek lain yang jarang terjadi adalah resiko terjadinya asidosis metabolik, hiponatremia, hipokalemia, dan sindroma Stevens-Johnson.

b. Kontraindikasi

Acetazolamide sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, hipokalemia atau hiponatremia. Pasien dengan alergi sulfonamide juga sebaiknya tidak diberikan acetazolamide.²³

8.3.5 Studi Klinis

Salah satu studi besar efektivitas pemberian acetazolamide pada pasien gagal jantung akut adalah studi ADVOR (*Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload*). Studi ADVOR membandingkan insidens keberhasilan dekongesti antara pasien gagal jantung akut yang mendapatkan diuretik *loop* intravena ditambah acetazolamide intravena dengan placebo. Hasil studi tersebut menunjukkan pasien yang mendapat acetazolamide memiliki keberhasilan dekongesti dalam 3 hari 42.2% dibandingkan placebo 30.5% ($p<0.001$).²² Hasil lain yang didapatkan, pasien yang mendapatkan acetazolamide memiliki lama perawatan yang lebih pendek dengan tidak ada perbedaan efek samping yang signifikan diantara kedua kelompok. Namun kelemahan studi ADVOR hanya dilakukan secara eksklusif di Belgia, sehingga didapatkan keterbatasan dalam hal generalisasi pada etnis dan ras lainnya. Studi ini juga mengeksklusi pasien-pasien yang mendapat SGLT2i, sehingga efektivitas kombinasi keduanya masih belum diketahui dan memerlukan studi lebih lanjut.²¹

Daftar Pustaka

1. Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1248-1257.
2. Islam MS. The Art and Science of Using Diuretics in the Treatment of Heart Failure in Diverse Clinical Settings. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:47-65.
3. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JV and Brater DC. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1985;102:314-8.
4. Ellison DH and Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;377:1964-1975.
5. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med.* 1991;114:886-94.
6. 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. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137-155.
7. Iqbal J and Javaid MM. Diuretic resistance and its management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014;75:C103-7.
8. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG and Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:376-82.
9. Jardim SI, Ramos Dos Santos L, Araujo I, Marques F, Branco P, Gaspar A and Fonseca C. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. *Revista portuguesa de cardiologia:*

- orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology.* 2018;37:935-945.
10. 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.
 11. Arumugham VB and Shahin MH. Therapeutic Uses Of Diuretic Agents *StatPearls* Treasure Island (FL); 2022.
 12. 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 May 3;145:e895-e1032 .
 13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48): 3599-3726
 14. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM and Network NHFCR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
 15. Yoshioka K, Maeda D, Okumura T, Kida K, Oishi S, Akiyama E, Suzuki S, Yamamoto M, Mizukami A, Kuroda S,

- Kagiyama N, Yamaguchi T, Sasano T, Matsumura A, Kitai T and Matsue Y. Clinical implication of initial intravenous diuretic dose for acute decompensated heart failure. *Sci Rep.* 2022;12:2127.
16. Moranville MP, Choi S, Hogg J, Anderson AS and Rich JD. Comparison of metolazone versus chlorothiazide in acute decompensated heart failure with diuretic resistance. *Cardiovasc Ther.* 2015;33:42-9.
 17. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, Jacoby D, Chen M, Tang WHW, Cherney DZI, Ellison DH and Testani JM. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2017;28:3414-3424.
 18. Kaissling B, Bachmann S and Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *The American journal of physiology.* 1985;248:F374-81.
 19. Agarwal R and Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH.* 2012;6:299-308.
 20. Trullas JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sanchez-Marteles M, Conde-Martel A, Davila-Ramos MF, Llacer P, Salamanca-Bautista P, Perez-Silvestre J, Plasin MA, Cerqueiro JM, Gil P, Formiga F, Manzano L and investigators Ct. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J.* 2022.
 21. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *New England Journal of Medicine.* 2022 Sep 29;387(13):1185–95.

22. Wongboonsin J, Thongprayoon C, Bathini T, Ungprasert P, Aeddula NR, Mao MA, et al. Acetazolamide therapy in patients with heart failure: A meta-analysis. *J Clin Med.* 2019 Mar 1;8(3).
23. Holló G. Carbonic Anhydrase Inhibitors. In: Glaucoma: Second Edition. 2015.
24. Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. Vol. 102, *Journal of Applied Physiology*. 2007. p. 1313–22.

BAGIAN 9

ANTAGONIS RESEPTOR ARGININ VASOPRESIN

9.1 Mekanisme Kerja Arginin Vasopresin

Arginin vasopresin (AVP) adalah hormon yang dihasilkan oleh sel neurosekretorik pada nukleus supraoptikus dan paraventricular di hipotalamus. Arginin vasopresin yang disebut juga *antidiuretic hormone* (ADH), berfungsi secara fisiologis melakukan reabsorbsi air bebas pada ginjal, menjaga osmolalitas cairan tubuh, menjaga volume darah, vasokonstriksi dan melakukan fungsi kontraktil otot jantung. Keluarnya AVP ke dalam sirkulasi distimulasi oleh perubahan tonisitas plasma, pengurangan volume plasma dan perubahan tekanan darah.¹

Arginin vasopresin berikatan pada dua subtipe reseptor, yaitu reseptor V1 dan V2. Reseptor V1 dibagi menjadi V1a dan V1b. Reseptor V1a diekspresikan pada sel otot polos pembuluh darah dan sel otot jantung. Reseptor V1b diekspresikan di kelenjar pituitari, pankreas dan medula adrenal. Reseptor V2 diekspresikan di membran sel tubulus kolektivus ginjal. Reseptor V2 pada sel tubulus kolektivus ginjal, berfungsi memediasi fungsi antidiuretik dari AVP. Pengikatan AVP ke reseptor V2 menstimulasi sintesis dan meningkatkan ekspresi aquaporin-2 pada permukaan luminal sel tubulus kolektivus ginjal. Aquaporin-2 yang terekspresi dalam sel tubulus kolektivus ginjal memfasilitasi transportasi air bebas melintasi tubulus kolektivus ginjal.¹

Pada pasien gagal jantung, terdapat peningkatan kadar AVP plasma dimana menyebabkan gangguan ekskresi air

bebas pada ginjal, peningkatan retensi air dan penurunan kadar natrium serum.¹ Antagonis reseptor AVP V2 menghasilkan akuaresis yang poten. Antagonis reseptor AVP V2 menyebabkan peningkatan ekskresi air bebas dan kenaikan kadar natrium serum dan osmolalitas serum pada pasien gagal jantung. Akuaresis poten ini berhubungan dengan penurunan ekspresi aquaporin-2 pada sel tubulus kolektivus ginjal.²

9.2 Farmakokinetik

Antagonis selektif reseptor AVP V2, yaitu Tolvaptan, Lixivaptan , dan Satavaptan. Antagonis reseptor AVP V1a/V2, yaitu Conivaptan , dan Mozavaptan. Diantara obat-obatan tersebut, Tolvaptan, Conivaptan dan Lixivaptan telah diteliti pada gagal jantung dan mempunyai efek potensial sebagai terapi.

Tabel 9. 1 Jenis antagonis selektif reseptor AVP V2²

Reseptor	Tolvaptan	Conivaptan	Lixivaptan
V2	V1a dan V2	V2	
Selektivitas reseptor (V2:V1)	29:1	10:1	100:1
Rute pemberian	oral	Intravena/oral	Oral
Waktu paruh	6-8 jam	14-17 jam	7-10 jam
Metabolisme	hepar	hepar	hepar
Eliminasi	feses	feses	feses

Pada pedoman gagal jantung AHA/ACC 2013, antagonis selektif reseptor AVP V2 bisa dipertimbangkan pada terapi jangka pendek untuk memperbaiki kadar natrium serum pada pasien gagal jantung yang dirawat di rumah sakit dengan hiponatremia hipervolemia yang

resisten terhadap restriksi cairan dan telah mendapatkan terapi obat optimal sesuai pedoman tatalaksana gagal jantung.³ Pedoman ESC pada gagal jantung akut (2016) menyatakan bahwa Tolvaptan bisa diberikan untuk terapi pada pasien dengan kelebihan volume cairan dan hiponatremia resisten.⁴

9.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Jenis: Tolvaptan

Mekanisme: antagonisme pada reseptor AVP V2 dalam sel-sel tubulus kolektivus ginjal

Dosis: dosis awal 15 mg sekali sehari, bisa dinaikkan (uptitrasi) setelah 24 jam menjadi 30 mg sekali sehari, maksimal dosis 60 mg o.d

Interaksi obat: Tolvaptan berinteraksi dengan penghambat CYP3A. Obat penghambat CYP3A yang sedang atau kuat dapat menyebabkan peningkatan kadar Tolvaptan yang signifikan. Tolvaptan juga berinteraksi dengan penginduksi CYP3A kuat. Interaksi dengan ARB, penghambat ACE dan diuretik hemat kalium menyebabkan hiperkalemia.

9.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Efek samping: rasa haus, mulut kering, asthenia, constipation, pollakiuria atau poliuria, hiperglikemia, hepatotoksisitas

Kontraindikasi : pasien dengan penyakit ginjal polikistik autosomal dominan, pasien yang tidak mampu merasakan atau memberi respons terhadap rasa haus, hiponatremia hipovolemia, pasien yang mengkonsumsi obat penghambat CYP3A yang kuat, pasien dengan kondisi anuria, pasien hipersensitivitas terhadap Tolvaptan.

9.5 Studi Klinis

Penelitian klinis antagonis selektif reseptor AVP V2 (Tolvaptan dan Lixivaptan) dan V1a/V2 (Conivaptan)¹

Tabel 9. 2 Studi klinis antagonis selektif reseptor AVP V2¹

Antagonis AVP reseptor	Disain dan seting	Subjek	Luaran Utama
Antagonis selektif V2: Tolvaptan oral ⁵	<i>Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure</i> (ACTIV in CHF), multisenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, paralel, studi fase 2.	Gagal jantung akut: 319 pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri < 40% dan dirawat karena pemberatan gagal jantung	Peningkatan keluaran bersih cairan, penurunan berat badan, perbaikan angka pemberatan gagal jantung.
Antagonis selektif V2: Tolvaptan oral ⁶	<i>The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan</i> (EVEREST), studi event-driven, randomized, double-blind, placebo-controlled, multisenter.	Gagal jantung akut: 4133 pasien yang dirawat karena gagal jantung dan dilakukan follow-up jangka panjang.	Tidak ada efek pada kematian, perawatan rumah sakit dan pemberatan gagal jantung baik jangka pendek maupun jangka panjang. Perbaikan keluhan dispnea, penurunan berat badan dan edema selama perawatan di rumah sakit.

Antagonis selektif V2: Tolvaptan oral ⁷	The ECLIPSE (<i>EffeCt of toLvaptan on hemodynamIc Parameters in Subjects with hEart failure</i>), studi <i>randomized, prospektif, placebo-controlled, multisenter.</i>	Gagal jantung akut: 181 pasien dengan gagal jantung lanjut (<i>advanced HF</i>) dialokasikan dalam terapi tolvaptan atau placebo.	Perbaikan ringan hemodinamik tekanan pengisian, peningkatan signifikan luaran urin (<i>urine output</i>).
Antagonis V2: Tolvaptan oral ⁸	<i>The Multicenter Evaluation of Tolvaptan Effect on Remodeling (METEOR)</i> , studi <i>randomized, double-blind, placebo-controlled, multisenter.</i>	Gagal jantung kronik: 240 pasien gagal jantung kronik dan disfungsi sistolik, disertai tanda-tanda kongestif. Evaluasi jangka panjang tolvaptan oral.	Tidak ada efek terhadap remodeling ventrikel kiri dalam jangka panjang.
Antagonis V1a/V2 : Conivaptan intravena ⁹	Studi <i>randomized, double-blind, placebo-controlled</i>	Gagal jantung akut: 170 pasien gagal jantung yang dirawat di rumah sakit.	Pebaikan luaran urin selama perawatan.
Antagonis V2: Lixivaptan oral ¹⁰	Studi <i>randomized, double-blind, placebo-controlled</i>	Gagal jantung akut: 42 pasien gagal jantung kongestif yang dirawat di rumah sakit.	Peningkatan luaran urin sesuai dosis, peningkatan kadar natrium serum pada dosis lebih tinggi.

Daftar Pustaka

1. Izumi Y, Miura K, Iwao H. Therapeutic potential of vasopressin-receptor antagonists in heart failure. *J Pharmacol Sci.* 2014;124:1-6.
2. Farmakis D, Filippatos G, Kremastinos DT, Gheorghiade M. Vasopressin and vasopressin antagonists in heart failure and hyponatremia. *Curr Heart Fail Rep.* 2008;5:91-96.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice pedoman tatalaksana. *Circulation.* 2013;128:240-327.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Pedoman tatalaksana for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
5. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KFJ, Elkayam U, Barbagelata A, Ghali JK, Benza RL, McGrew FA, Klapholz M, Ouyang J, Orlandi C. Effects of Tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1963-1971.
6. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JCJ, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Effects of oral Tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297:1319-1331.
7. Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, Krasa H, Zimmer CA, Frivold G, Haught WH, Meymandi S, Macarie C, Raef D, Wedge P, Konstam MA, Gheorghiade M. Acute hemodynamic

- effects of Tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1540-1545.
8. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, Ibrahim H, Katz S, Koshkarian G, O'Brien T, Kronenberg MW, Zimmer C, Orlandi C, Konstam MA. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral Tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2151-2159.
 9. Goldsmith SR, Elkayam U, Haught WH, Barve A, He W. Efficacy and safety of the vasopressin V1A/V2-receptor antagonist Conivaptan in acute decompensated heart failure: a dose-ranging pilot study. *J Card Fail.* 2008;14:641-647.
 10. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, Oren RM, Schrier RW. Aquaretic Effect of Lixivaptan , an Oral, Non-Peptide, Selective V2 Receptor Vasopressin Antagonist, in New York Heart Association Functional Class II and III Chronic Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1615-1621.

• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •

• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •

BAGIAN 10

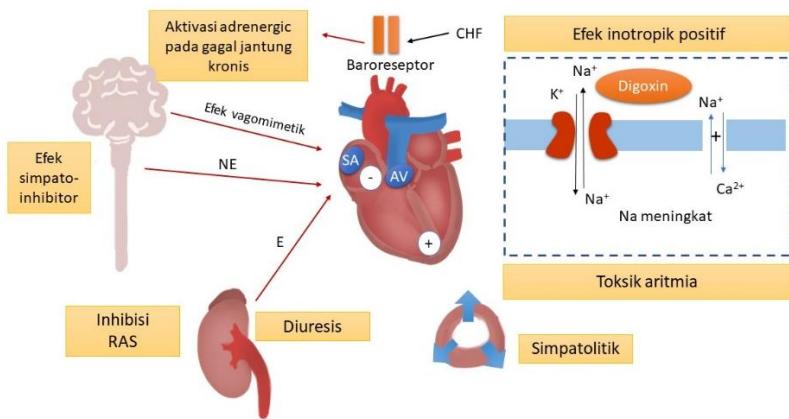
DIGOXIN

10.1 Mekanisme Kerja Digoxin

Digoxin merupakan obat gagal jantung paling tua yang terdokumentasi hingga saat ini. Digoxin pertama kali diperkenalkan oleh William Withering pada tahun 1775. Digoxin awalnya berasal dari tanaman foxglove, digoxin bekerja dengan menghambat pompa Na^+/K^+ *adenosine triphosphatase* (ATPase) di sarkomer, yang menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler. Hal ini menjelaskan sifat inotropik positif dan sifat kronotropik negatif dari Digoxin. Digoxin telah lama digunakan untuk tatalaksana gagal jantung dan sebagai kontrol laju pada fibrilasi atrium. Meskipun digoxin telah lama digunakan dan dipelajari, mekanisme kerjanya yang tepat dan rasio risiko-manfaatnya secara keseluruhan pada pasien gagal jantung tetap menjadi perdebatan.¹

Digoxin bekerja langsung pada miokardium dan pembuluh darah otot polos dan secara tidak langsung mempengaruhi inotropik positif (meningkatkan kekuatan kontraksi miokard), kronotropik negatif (memperlambat detak jantung) dan antiaritmia (mengurangi konduktivitas nodus AV)². Mekanisme kerjanya adalah pengikatan digoxin pada Na^+/K^+ -ATPase di membran sel³. Penghambatannya menghasilkan peningkatan kandungan natrium intraseluler dan metabolisme sekunder peningkatan kandungan kalsium intraseluler dan pengikatannya pada protein kontraktil myofibril. Peningkatan sirkulasi darah di ginjal meningkatkan pembentukan urin sehingga lebih mudah membuang kelebihan air (yang menumpuk akibat gagal jantung) serta mengurangi pembengkakan pada tungkai bawah, mengurangi keluhan dispnea dan memperbaiki aktivitas fisik.⁴

Penghambatan pompa Na-K-ATPase di dalam miosit dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi kalsium intraselular. Hal ini berperan penting dalam kopling eksitasi-kontraksi yang menyebabkan inotropik positif. Hal tersebut menghasilkan peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan curah jantung tanpa menyebabkan efek merugikan pada laju jantung atau tekanan darah. Dalam sel nonkardiak, digoxin meningkatkan aktivitas Na-K-ATPase di aferen nervus vagus yang mengakibatkan peningkatan perangsangan tonus saraf parasimpatis yang mengimbangi aktivitas sistem saraf simpatik yang merusak. Selain efek langsung pada sistem saraf otonom, digoxin secara tidak langsung mengurangi aliran keluar saraf simpatik dengan meningkatkan respons baroreflex karotis. Jadi, pada dosis rendah, digoxin bertindak sebagai modulator neurohormonal pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun yang berat. Peningkatan dosis lebih lanjut, bagaimanapun juga, tidak memiliki manfaat tambahan dan kemungkinan dapat menambah efek tonus saraf simpatik. Selanjutnya dengan meningkatkan tonus saraf parasimpatis (tonus vagal) dan penurunan aliran simpatik, digoksin memperlambat pengaktifan nodus SA dan memperpanjang konduksi pada nodus AV, dengan efek elektrofisiologi terbatas pada sistem konduksi lainnya. Efek inotropik digoxin disebabkan oleh penghambatan kerja pompa natrium pada sel-sel miokardium. Perlambatan laju jantung dan penghambatan nodus AV oleh digoxin melalui stimulasi vagal dan penurunan efek saraf simpatik merupakan mekanisme yang penting dalam tatalaksana gagal jantung. Aritmia toksik yang disebabkan oleh digoxin dapat juga disebabkan karena *after-potential* yang bergantung pada kanal kalsium (calcium-dependent afterpotentials).⁵



Gambar 10. 1 Mekanisme Kerja Digoxin⁵

10.2 Farmakokinetik

Setelah pemberian digoxin secara oral, sekitar 70% diserap di saluran pencernaan. Diperkirakan 25% digoxin terikat pada albumin serum. Volume distribusi digoxin sangat besar karena pengikatan digoxin yang luas ke jaringan otot, sedangkan digoxin hampir tidak terikat pada jaringan lemak. Digoxin menembus ke dalam cairan serebrospinal melalui penghalang plasenta serta memasuki ASI⁶. Digoxin tidak dapat dikeluarkan dari tubuh dengan dialisis⁷.

Fase distribusi berhenti dalam waktu 6-8 jam setelah pemberian digoxin. Konsentrasi digoxin plasma pada sebagian besar pasien terkompensasi dalam kisaran terapeutik 0,5–2 ng/ml, namun tetap ada intervariabilitas antar individu. Efek digoksin setelah pemberian oral, memiliki onset kerja sekitar 2 jam, dan memuncak sekitar 6 jam setelah pemberian. Digoxin diekskresikan sebagian besar tidak berubah oleh ginjal, 30-50% dari dosis harian dalam 24 jam, sirkulasi enterohepatik tidak signifikan.⁸ Waktu paruh eliminasi adalah 1,5–2 hari, dan pada pasien anuria, waktu paruh eliminasi obat memanjang hingga 4–6 hari. Jus anggur ungu juga dapat meningkatkan

bioavailabilitas digoxin yang diberikan secara oral, terutama dengan dosis berulang.⁴

10.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Dosis pemberian digoxin dimulai dari dosis harian 0,125-0,25 mg, dan bila dapat ditoleransi dengan baik, serta tidak memerlukan dosis rumatan. Kadar plasma 0,5-0,9 ng/mL disarankan sebagai kadar plasma digoxin yang efektif, dan toksisitas mulai ditemukan pada kadar serum > 2 ng/mL.⁹

Interaksi obat digoxin dan obat penurun kalium (diuretik thiazide, furosemide) secara umum mengakibatkan hipokalemia, dan meningkatkan toksisitas digoksin. Kelebihan kalium dalam miokardium memperlambat kerja atrium dan mengurangi otomatisitas subnodal. Kalium yang berlebih pada miokardium akan memperlambat sistem atrial dan subnodal dan menurunkan automatisitas. Hipokalemia memperburuk kondisi intoksikasi digoxin. Hipermagnesemia juga dapat terjadi dan dapat menimbulkan gangguan irama serta konduksi. Asupan kalsium intravena meningkat dengan pemberian digoxin bersamaan dengan risiko aritmia. Pemberian suplementasi kalsium intravena bersamaan dengan digoxin dapat meningkatkan risiko aritmia, bila diperlukan suplementasi kalsium dapat diberikan dengan pemantauan.

Pemberian antiaritmia lain secara bersamaan juga meningkatkan risiko aritmia. Asidosis respiratorik juga dapat meningkatkan toksisitas digoxin serta kejadian aritmia. Quinidine, penghambat kanal kalsium (terutama verapamil dan diltiazem), amiodarone, propafenone, dan spironolakton juga dapat meningkatkan konsentrasi digoxin dalam serum begitupula risiko toksisitasnya.¹⁰ Pemberian digoxin dan penghambat reseptor beta secara bersamaan dapat meningkatkan risiko bradikardia. Selain itu, pemberian bersamaan dengan obat pelemas perifer meningkatkan risiko toksisitas digoksin. Penggunaan

bersamaan dengan tetrasiklin, eritromisin atau neomisin dapat meningkatkan konsentrasi plasma digoksin.⁴

Verapamil dapat menghambat transporter digoxin, yaitu P-glikoprotein sehingga dapat meningkatkan kadar digoksin dalam darah, dan menghambat konduksi nodus AV. Pada kasus toksisitas akibat digitalis, pemberian verapamil intravena secara cepat merupakan kontraindikasi absolut karena dapat menimbulkan blok nodus AV. Sementara digoxin dapat digunakan untuk pasien gagal jantung dengan fibrilasi atrium, verapamil bersifat inotropik negatif dan harus dihindari. Golongan penghambat kanal kalsium memiliki banyak interaksi obat, salah satunya diltiazem dan verapamil berinteraksi dengan digoxin dan siklosporin. Verapamil dan diltiazem meningkatkan kadar digoxin dan meningkatkan kadar siklosporin plasma, sehingga mengurangi kebutuhan dosis untuk siklosporin. Verapamil dan diltiazem dimetabolisme melalui jalur CYP3A4. Oleh karena itu, penginduksi dan penghambat cenderung menghasilkan penurunan dan peningkatan kadar plasma dari kedua obat penghambat kanal kalsium ini. Akibat efek negatif bersama pada detak jantung dan kontraktilitas miokardium, penghambat reseptor beta dan verapamil tidak digunakan secara bersamaan. Data farmakokinetik menunjukkan sedikit peningkatan paparan statin dengan pemberian bersama amlodipine dan lovastatin atau simvastatin. Tidak ada bukti interaksi yang signifikan ketika amlodipine diberikan dengan atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, dan pravastatin.⁵

10.4 Efek samping dan Kontraindikasi

Pada pasien fibrilasi atrium yang menggunakan digoxin, risiko kematian secara independen terkait dengan konsentrasi serum digoxin dan tertinggi pada pasien fibrilasi atrium dengan konsentrasi digoksin $\geq 1,2 \text{ ng/mL}$. Menurut percobaan, konsentrasi serum digoxin pada 0,5–

0,9 ng/mL mengurangi angka kematian dan rawat inap berulang di semua pasien gagal jantung termasuk mereka dengan fungsi sistolik yang masih normal. Konsentrasi digoxin serum yang lebih tinggi dikaitkan dengan tingkat kematian pasien dengan gagal jantung (0,5–0,8 ng/mL, 29,9%; 0,9–1,1 ng/mL, 38,8%; dan \geq 1,2 ng/mL, 48,0%). Sekitar 1% pasien gagal jantung kongestif dirawat karena efek samping digoxin pada pasien dengan usia $>$ 40 tahun, dan meningkat sebesar 3% pada usia 85 tahun.¹¹ Disritmia ventrikel lebih sering terjadi pada orang tua sedangkan disritmia supraventrikular lebih sering terjadi pada anak-anak. Digoxin menunjukkan efek terapeutik dan toksiknya dengan meracuni Na+/K+-ATPase.¹²

10.5 Perkembangan studi terkait Digoxin dalam tatalaksana gagal jantung

Penelitian terdahulu seperti PROVED (*Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin*)¹³ dan RADIANCE (*Randomized Assessment of [the effect of] Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme*)¹⁴ menunjukkan bahwa pasien yang telah menggunakan digoxin secara kronis memiliki gejala klinis kerusakan ketika digoxin dihentikan. Studi digoxin terbesar dan paling kuat adalah studi DIG (*Digitalis Investigation Group*),¹⁵ dengan desain studi *randomized* melibatkan 6.800 pasien dengan gagal jantung simptomatis (NYHA kelas II–III) dan EF \leq 45% untuk digoxin atau plasebo. Studi DIG tidak menunjukkan manfaat yang berkaitan dengan luaran primer (semua penyebab kematian, HR = 0,99), tetapi menunjukkan bahwa digoxin memiliki dampak yang menguntungkan dalam mencegah rawat inap berulang pada pasien gagal jantung (HR = 0,72, P < 0,001).

Sejumlah besar analisis sekunder dari percobaan DIG berfokus pada peran konsentrasi serum digoxin pada efektivitas dan keamanan digoxin, dan secara umum

menyimpulkan bahwa konsentrasi serum digoxin yang lebih rendah (<1 ng/mL) berkorelasi dengan manfaat menguntungkan terutama pada wanita. Berbagai nomogram telah dikembangkan yang membantu dalam menghitung dosis muatan awal dan dosis pemeliharaan digoxin. Sejumlah penelitian observasional telah mengevaluasi efektivitas digoxin dalam pengaturan terapi gagal jantung yang lebih baru dan umumnya tidak menemukan bukti manfaat. Terlepas dari keterbatasan analisis tersebut, mengingat ketidakpastian tentang manfaat dan jendela terapeutik yang sempit, penggunaan digoxin umumnya menurun dalam manajemen gagal jantung saat ini. Dalam pedoman saat ini, digoxin diberi rekomendasi kelas IIa (LOE B), dan pedoman mencatat perlunya pemilihan dan pemantauan pasien yang cermat untuk menghindari toksisitas dan memaksimalkan potensi manfaatnya.¹

Pada studi OPTIMIZE-HF, 11.900 pasien yang dirawat inap dengan gagal jantung fraksi ejeksi menurun (EF ≤45%), sebanyak 3.499 pasien mendapatkan digoxin sebelum masa rawat inap, dan dihentikan pada 721 pasien. Selama masa evaluasi, penghentian penggunaan digoxin berkorelasi secara bermakna dengan peningkatan risiko rawat inap berulang pada pasien dengan gagal jantung (*hazard ratio* (HR): 1.21; 95% *confidence interval* (CI): 1.05 to 1.39; *p* = 0.007), dengan angka kematian sebesar 1.2 kali lipat pada pasien yang tidak melanjutkan tatalaksana gagal jantung. Tidak melanjutkan tatalaksana digoxin berhubungan signifikan dengan peningkatan kematian dan rawat inap berulang pada 6 bulan dan 1 tahun yang secara berurutan (HR: 1.80; 95% CI: 1.26 to 2.57; *p* = 0.001) dan (HR: 1.03; 95% CI: 0.84 to 1.26; *p* = 0.778).¹⁶ Pada populasi studi yang sama, yaitu OPTIMIZE-HF, pasien yang mendapatkan digoxin memiliki risiko lebih rendah secara signifikan untuk rawat inap berulang di rumah sakit pada 30 hari paska rawat inap (HR, 0.74; 95%

CI, 0.59-0.93), 1 tahun (HR, 0.81; 95% CI, 0.72-0.92), dan 6 tahun (HR, 0.90; 95% CI 0.81-0.99), tanpa bradikardia maupun gangguan ginjal.¹⁷

Panduan *The American College of Cardiology/American Heart Association/ Heart Failure Society of America* (ACC/AHA/HFSA) tahun 2017 memfokuskan pembaharuan dari panduan 2013 *American College of Cardiology Foundation* (ACCF)/AHA untuk tatalaksana gagal jantung, bahwa penambahan digoxin dapat dipertimbangkan selama periode pengobatan awal pada pasien yang menunjukkan gejala berat tanpa respon perbaikan gejala terhadap terapi medis berdasarkan panduan tata laksana gagal jantung yang berlaku. Penggunaan digoxin juga dapat ditunda hingga pasien menunjukkan resistensinya terhadap terapi antagonis neurohormonal yang telah diberikan sebelumnya.¹⁸

Panduan dari *European Society of Cardiology* (ESC) 2021 untuk diagnosis dan pengobatan gagal jantung akut dan kronis merekomendasikan untuk mempertahankan kadar digoxin serum di bawah 1,2 ng/mL. Meskipun digoxin telah digunakan secara historis dan mungkin bermanfaat pada kelompok pasien tertentu, indeks terapeutiknya yang sempit mengharuskannya digunakan dengan hati-hati secara klinis untuk menghindari kejadian toksitas digoxin. Selain itu, panduan ESC 2021 untuk diagnosis dan pengobatan gagal jantung akut dan kronis menunjukkan manfaat potensial penggunaan digoxin untuk mendapatkan kontrol laju ventrikel pada pasien dengan gagal jantung fraksi ejeksi menurun dan fibrilasi atrium yang tidak dapat menggunakan terapi lain.¹⁹ Studi DIG yang baru pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri sesuai fraksi ejeksi \leq 40%, 41-49%, and \geq 50%, menunjukkan bahwa digoxin memegang peranan penting dalam menurunkan kejadian penyakit jantung maupun rawat inap berulang yang berkaitan dengan gagal jantung

95% CI (0.68-0.81), terutama pada pasien dengan gagal jantung fraksi ejeksi menurun.¹⁷

Sebaliknya, studi *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure* (AF-CHF) menunjukkan hasil yang berkebalikan yaitu digoxin secara signifikan berkaitan dengan kematian akibat apapun, maupun kematian akibat penyakit jantung serta aritmia (HR) of 1.39 (95% confidence interval (CI) 1.11 -1.73, P=0.004), 1.44 (95% CI 1.13 -1.82, P=0.003), and 2.03 (95% CI 1.63 -2.54, P<0.001), dan tidak berkaitan dengan rawat inap berulang [HR 1.12 (95% CI 0.91 -1.37), p=0.29].²⁰

Daftar Pustaka

1. Felker GM, Mann DL. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease. :718.
2. Konstantinou DM, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in heart failure with a reduced ejection fraction: a risk factor or a risk marker? *Cardiology*. 2016;134:311-319.
3. Marck P V, Pierre S V. Na/K-ATPase signaling and cardiac pre/postconditioning with cardiotonic steroids. *Int J Mol Sci*. 2018;19:2336.
4. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79:103400.
5. Bhatt DL. *Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion To Braunwald's Heart Disease.*; 2020.
6. Saunders NR, Dziegielewska KM, Møllgård K, Habgood MD. Recent developments in understanding barrier mechanisms in the developing brain: drugs and drug transporters in pregnancy, susceptibility or protection in the fetal brain? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:487-505.
7. Albert CL, Hanna M. Contemporary controversies in digoxin use in systolic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13:197-206.
8. Zyoud SH, Waring WS, Al-Jabi SW, Sweileh WM. Bibliometric profile of global scientific research on digoxin toxicity (1849–2015). *Drug Chem Toxicol*. 2020;43:553-559.
9. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Koteka D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
10. Lai K-C, Chen S-J, Lin C-S, Yang F-C, Lin C-L, Hsu C-W, Huang W-C, Kao C-H. Digoxin and amiodarone on the risk of ischemic stroke in atrial fibrillation: an observational study. *Front Pharmacol*. 2018;9:448.
11. Wang MT, Su CY, Chan ALF, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ. Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to

- digoxin-diuretic interactions: A population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:258-267.
- 12. Ren Y, Ribas HT, Heath K, Wu S, Ren J, Shriwas P, Chen X, Johnson ME, Cheng X, Burdette JE, Kinghorn AD. Na+/K+-ATPase-Targeted Cytotoxicity of (+)-Digoxin and Several Semisynthetic Derivatives. *J Nat Prod.* 2020;83:638-648.
 - 13. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:955-962.
 - 14. Thery C. [Digoxin and angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of chronic congestive heart failure]. *Therapie.* 1994;49:211-218.
 - 15. Gheorghiade M, Pitt B. Digitalis Investigation Group (DIG) trial: a stimulus for further research. *Am Heart J.* 1997;134:3-12.
 - 16. Malik A, Masson R, Singh S, Wu WC, Packer M, Pitt B, Waagstein F, Morgan CJ, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:617-627.
 - 17. Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, Lam PH, Singh S, Packer M, Kanonidis IE, Morgan CJ, Abdelmawgoud A, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Digoxin Use and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Med.* 2019;132:1311-1319.
 - 18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:240-327.
 - 19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48): 3599-3726
20. Elayi CS, Shohoudi A, Moodie E, Etaee F, Guglin M, Roy D, Khairy P. Digoxin, mortality, and cardiac hospitalizations in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation: An AF-CHF analysis. *Int J Cardiol.* 2020;313:48-54.

BAGIAN 11

HIDRALAZIN-NITRAT (H-ISDN)

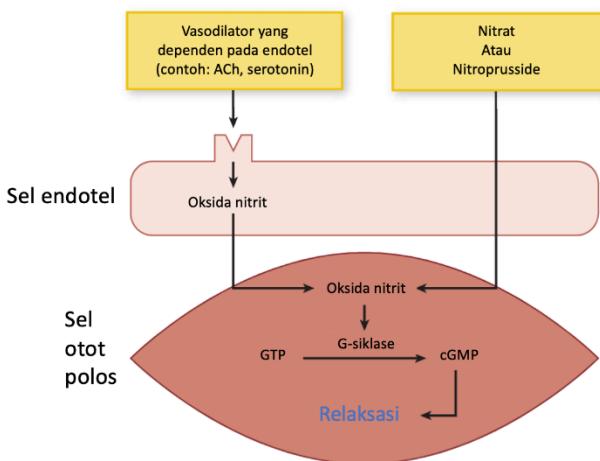
11.1 Mekanisme kerja Hidralazin - Nitrat

Hidralazin merupakan dilator poten yang bekerja langsung pada arteriol, yaitu di tingkat arteriol prekapiler, dan tidak memiliki efek terhadap vena sistemik.² Mekanismenya pada tingkat seluler belum dipahami dengan baik, namun diperkirakan berkaitan dengan homeostasis kalsium intraseluler. Secara spesifik, hidralazin menginhibisi pelepasan kalsium terkait inositol trifosfat (IP₃) dari retikulum sarkoplasma sel otot polos dan menginhibisi fosforilasi miosin pada otot polos arteri. Hal ini akan menurunkan resistensi vaskular perifer dan menyebabkan kompensasi pelepasan epinefrin dan norepinefrin terkait baroreseptor, yang selanjutnya meningkatkan aliran balik vena dan curah jantung. Akibat stimulasi sistem saraf simpatik ini, pemberian hidralazin sering menyebabkan takifilaksis dan takikardia.³

Nitrat menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah. Mekanisme yang berperan diduga melibatkan konversi obat menjadi oksida nitrat pada atau di dekat membran plasma dari sel otot polos pembuluh darah (Gambar 11. 1). *Nitric oxide*, selanjutnya, mengaktifkan siklase guanilat untuk memproduksi monofosfat guanosine siklase (cGMP), dan akumulasi cGMP secara intraselular mengakibatkan relaksasi otot polos.³

Pemberian terapi kombinasi terapi vasodilator vena dan arteri adalah untuk menurunkan *preload* dan *afterload* dengan memperbaiki kapasitansi vena serta menurunkan resistensi vaskular sistemik. Beberapa studi awal menemukan bahwa kombinasi dua vasodilator oral,

hidralazin dan isosorbid dinitrat (ISDN), pada pasien gagal jantung kelas fungsional NYHA III-IV memberikan respon hemodinamik yang lebih baik dibandingkan pemberian masing-masing obat dengan tersendiri.¹ Di samping itu, karena nitrat berkaitan dengan *nitric oxide* (NO) dan hidralazin memiliki sifat antioksidan, efek H-ISDN yang terkait NO diperkirakan memiliki peran dalam menjaga kesehatan kardiovaskular.³



Gambar 11. 1 Nitrat organik mencetuskan relaksasi otot polos pembuluh darah dengan perubahan menjadi *nitric oxide* pada atau di dekat membran sel.³

Nitroprusside dan vasodilator yang dependen pada endotel juga meningkatkan penghantaran *nitric oxide* ke otot polos pembuluh darah dan menyebabkan relaksasi. Di otot polos, *nitric oxide* menstimulasi formasi monofosfat guanosine siklase (cGMP), yang memediasi relaksasi.³

11.2 Farmakokinetik

Hidralazin memiliki bioavailabilitas rendah akibat efek lintas pertama yang besar di hati.² Namun

metabolisme tersebut tergantung apakah pasien memiliki kecenderungan asetilasi hepatis yang cepat atau lambat; setengah populasi Amerika memiliki proses asetilasi cepat dan setengahnya lambat. Proses asetilasi lambat menunjukkan degradasi hepatis yang lebih sedikit, bioavailabilitas yang tinggi, dan efek antihipertensi yang lebih meningkat, sedangkan proses asetilasi cepat menunjukkan efek sebaliknya. Waktu paruh plasmanya pendek (2-4 jam), namun efek klinisnya lebih panjang, yaitu hingga 12 jam, karena memiliki ikatan kuat pada jaringan vaskular. Studi menunjukkan efikasi bahkan saat diberikan dalam regimen dua kali sehari.¹ Secara umum, nitrat diabsorpsi dari membran mukosa, kulit, dan saluran pencernaan. ISDN mengalami efek lintas pertama yang ekstensif di hati, sehingga menurunkan bioavailabilitasnya sampai 20%. ISDN harus dikonversi terlebih dahulu di hati menjadi mononitrat aktif, yang selanjutnya memiliki waktu paruh 4-6 jam dan mengalami proses ekskresi pada ginjal.⁴

11.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Dosis H-ISDN *fixed dose* (BiDil) dimulai pada 37.5 mg/20 mg yang diberikan 3 kali per hari. Dosis dapat dinaikkan hingga maksimal 75 mg/40 mg 3 kali per hari.¹

Penggunaan nitrat dalam bentuk apa pun bersamaan dengan inhibitor *phosphodiesterase-5* (PDE-5) atau stimulator *soluble guanylate cyclase* (sGC) dikontraindikasikan akibat peningkatan risiko hipotensi refrakter karena memiliki kerja serupa pada *pathway NO-cGMP*.¹

11.4 Efek samping dan Kontraindikasi

Efek samping tersering hidralazin adalah nyeri kepala (akibat vasodilatasi serebral), palpitas (refleks takikardia), *flushing* (peningkatan vasodilatasi sistemik), mual, dan anoreksia.² Karena Hidralazin dimetabolisme dengan N-asetilasi, pasien berisiko terjadi *drug-induced lupus* bila diberikan pada dosis tinggi dan jangka panjang. Hal ini lebih sering ditemukan pada mereka yang memiliki proses asetilasi lambat, dan ditandai dengan gejala seperti lupus sistemik (artralgia, mialgia, ruam kulit, dan demam). Seperti telah disebutkan sebelumnya, pemberian hidralazin menstimulasi sistem saraf simpatik, yang menyebabkan peningkatan curah jantung dan kebutuhan oksigen, sehingga pemberiannya harus diperhatikan pada pasien dengan penyakit jantung koroner karena dapat menimbulkan iskemia miokard.⁵

Efek samping tersering akibat nitrat adalah hipotensi, nyeri kepala, dan mual. Beberapa kontraindikasi terhadap pemberian ISDN antara lain:⁶

- Alergi terhadap nitrat
- Penggunaan bersamaan dengan inhibitor PDE (seperti sildenafil dan tadalafil)
- Penggunaan bersamaan dengan riociguat (stimulator sGC, biasanya digunakan dalam pengobatan PAH dan CTEPH)
- Infark ventrikel kanan (penurunan *preload* akibat pemberian ISDN dapat memperburuk *output* ventrikel kanan dan menyebabkan hipotensi berat)
- Kardiomiopati hiperetrofik (penurunan *preload* akibat ISDN menurunkan volume ventrikel kiri sehingga dapat memperburuk LVOT obstruction)

11.5 Studi klinis

Studi V-HeFT merupakan studi *randomized*, mayor pertama yang membandingkan H-ISDN, prazosin, atau plasebo pada subyek dengan gagal jantung simptomatik dan EF <45%.⁷ Pada pemantauan rerata 2,3 tahun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik dalam mortalitas, namun H-ISDN berkaitan dengan tren menuju perbaikan sintasan saat dibandingkan dengan plasebo. H-ISDN juga memperbaiki fraksi ejeksi ventrikel kiri pada 8 minggu dan 1 tahun, sedangkan prazosin tidak berasosiasi dengan perbaikan angka kematian maupun perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri.

Studi V-HeFT II dilakukan untuk membandingkan H-ISDN dengan enalapril dengan populasi yang mirip dengan V-HeFT.⁸ Studi ini menunjukkan *survival benefit* dengan pemberian enalapril setelah 2 tahun, tapi tidak selama keseluruhan *follow-up* dari uji tersebut. *Survival benefit* ini sebagian besar dipengaruhi penurunan angka *sudden cardiac death*, namun tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan dalam laju rawat inap antar kedua kelompok.

Yang menarik, analisis subgrup post hoc dari kedua studi ini menunjukkan perbaikan *survival benefit* dengan penggunaan H-ISDN pada subyek berkulit hitam, yang menjadi dasar dari uji A-HeFT.⁹ Dengan dasar pemahaman bahwa orang keturunan Afrika memiliki aktivitas RAAS yang lebih sedikit, sehingga kurang efektif dengan pemberian penghambat ACE, uji A-HeFT merandomisasi subyek kulit hitam dengan HFrEF kelas fungsional NYHA III-IV kepada kelompok plasebo atau kombinasi tetap H-ISDN. Uji ini dihentikan secara dini pada *follow-up* 10 bulan karena adanya *relative risk reduction* setinggi 43% pada *all-cause mortality* yang terkait penggunaan H-ISDN

yang ditambahkan pada terapi standar diuretik, penghambat ACE, penyekat beta, digoxin, dan spironolakton. H-ISDN juga menunjukkan laju rawat inap pertama dan rawat inap berulang yang lebih rendah dan perbaikan kualitas hidup yang signifikan. A-HeFT menguji penggunaan H-ISDN dalam bentuk *fixed dose combination single-pill*, namun kemungkinan efek yang serupa bisa didapatkan dengan kombinasi obat terpisah.

Pedoman merekomendasikan kombinasi H-ISDN bagi pasien berkulit hitam dengan HFrEF kelas fungsional III-IV yang tetap simptomatif setelah pemberian penghambat ACE, penyekat beta, dan MRA. H-ISDN dapat dipertimbangkan pada pasien HFrEF yang simptomatif yang tidak bisa diberikan penghambat ACE, ARB, ataupun ARNi akibat tidak toleran, hipotensi, atau memiliki disfungsi renal.¹

Daftar Pustaka

1. J.L. Vieira, M.R. Mehra, Heart Failure, in: Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 9th ed., *Elsevier*, Philadelphia, 2021: pp. 183–229.
2. A.V. Dolinko, M.T. Kuntz, E.M. Antman, G.R. Strichartz, L.S. Lilly, Cardiovascular Drugs, in: Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty, 6th ed., *Lippincott, Williams & Wilkins, Boston, Massachusetts*, 2016: pp. 412–454.
3. M.N. McComb, J.Y. Chao, T.M. Ng, Direct vasodilators and sympatholytic agents, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 21 (2015) 3–19. doi:10.1177/1074248415587969.
4. H.-L. Fung, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of isosorbide dinitrate, *American Heart Journal*. 110 (1985) 213–216. doi:10.1016/0002-8703(85)90489-2.
5. C. Rosendorff, D.T. Lackland, M. Allison, W.S. Aronow, H.R. Black, R.S. Blumenthal, et al., Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease, *Hypertension*. 65 (2015) 1372–1407. doi:10.1161/hyp.0000000000000018.
6. W.E. Boden, A.V. Finn, D. Patel, W. Frank Peacock, U. Thadani, F.H. Zimmerman, Nitrates as an integral part of optimal medical therapy and cardiac rehabilitation for stable angina: Review of current concepts and therapeutics, *Clinical Cardiology*. 35 (2012) 263–271. doi:10.1002/clc.21993.
7. J.N. Cohn, D.G. Archibald, S. Ziesche, J.A. Franciosa, W.E. Harston, F.E. Tristani, et al., Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure, *New England Journal of Medicine*. 314 (1986) 1547–1552. doi:10.1056/nejm198606123142404.
8. J.N. Cohn, G. Johnson, S. Ziesche, F. Cobb, G. Francis, F. Tristani, et al., A comparison of enalapril with hydralazine—

- isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure, *New England Journal of Medicine*. 325 (1991) 303–310. doi:10.1056/nejm199108013250502.
9. A.L. Taylor, S. Ziesche, C. Yancy, P. Carson, R. D'Agostino, K. Ferdinand, et al., Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure, *New England Journal of Medicine*. 351 (2004) 2049–2057. doi:10.1056/nejmoa042934.

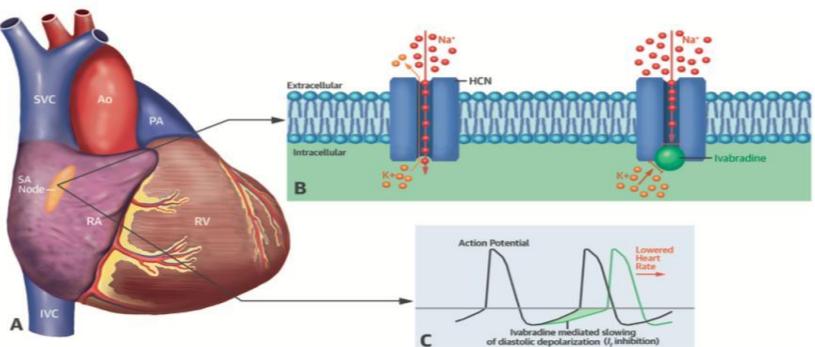
BAGIAN 12

IVABRADINE

12.1 Mekanisme Kerja Ivabradine

Pada pasien gagal jantung, peningkatan detak jantung istirahat secara independen dan langsung berkaitan dengan meningkatnya angka kematian kardiovaskular, dan angka kematian secara keseluruhan. Oleh sebab itu, penurunan detak jantung dapat memberikan manfaat tambahan bagi pasien. Obat golongan penyekat resoptor beta merupakan lini pertama dalam penurunan laju jantung. Manfaatnya tercapai meskipun fakta bahwa penyekat beta memiliki efek inotropik negatif, yang mungkin diharapkan memperburuk gagal jantung. Selain menurunkan laju detak jantung, penyekat beta dapat mencegah *remodeling* ventrikel kiri yang terkait dengan gagal jantung. Peningkatan detak jantung istirahat adalah prediktor independen mortalitas dan morbiditas pada beberapa penyakit kardiovaskular, termasuk gagal jantung kronis (baik pada HFrEF ataupun HFpEF). Detak jantung yang tinggi juga berkontribusi terhadap percepatan proses aterosklerosis melalui peningkatan kekakuan arteri.^{5,6}

Di luar penyekat beta, manajemen gagal jantung saat ini tidak mendukung penggunaan rutin penurunan detak jantung dengan menggunakan obat golongan antagonis saluran kalsium non-dihidropiridin atau digoxin pada pasien dengan HFrEF. Sementara itu, penggunaan verapamil dan diltiazem untuk menurunkan detak jantung juga tidak dianjurkan, oleh karena efek inotropik negatif yang ada obat ini dapat lebih mengganggu kontraktilitas dan memperburuk gagal jantung. Oleh karena itu, agen-agen ini kontraindikasi dalam tatalaksana HFrEF.⁹



Gambar 12. 1 Mekanisme Kerja Ivabradine (A) Mekanisme kerja utama Ivabradine pada SA node (B) Pada SA Node, Ivabradine menghambat aspek intraselular *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN)*. Hasil ini akan menghambat kanal *funny current (If)*, dimana akan mengaktifkan membran potensial hiperpolarisasi (C) Dengan menghambat If secara selektif akan terjadi penurunan depolarisasi kurva diastolik dan meningkatkan durasi fase diastolik tanpa mempengaruhi fase lain dari aksi potensial¹⁰

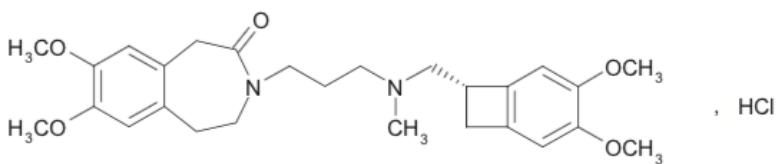
Ivabradine adalah *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel blocker* yang memiliki efek dapat membantu menurunkan HR pada pasien gagal jantung. Dengan rumus kimia dari $3\text{-}[(7\text{S})\text{-}3,4\text{-DDimethoxyb}\text{-}(\text{cyclo [4.2.0]} \text{octa-1, 3,5-trien-7\text{i}) metilmethyl amino}\} \text{ propil}\text{-}1,3,4,5\text{-tetrahidro-7,8-dimethoxy -2H'3\text{-benzazepin -2' one, hidroklorida.}^{10}$ Ivabradine adalah agen yang berinteraksi langsung dengan sel pacu jantung dari nodus sinoatrial untuk menurunkan detak jantung dan tidak menggunakan sifat inotropik negative atau menurunkan tekanan darah. Dengan demikian, agen ini dapat menjadi pilihan untuk pasien yang membutuhkan HR yang lebih rendah dari yang dapat dicapai dengan penyekat beta saja. Data yang tersedia menunjukkan bahwa detak jantung yang optimal adalah ≤ 60 kali per menit untuk pasien dengan HFrEF.¹²

Simpul sinoatrial memiliki kemampuan bawaan untuk menghasilkan perubahan siklikal dalam potensi membran istirahat mereka, yang mendorongnya menuju ambang yang diperlukan untuk depolarisasi spontan. Depolarisasi ini, pada gilirannya, menghasilkan potensi tindakan spontan dan berulang yang menghitung otomatisitasnya. Depolarisasi ini diprakarsai oleh pembukaan saluran-saluran spesifik yang melakukan arus natrium-kalium yang lambat, ke dalam depolarisasi, yang disebut sebagai alat pacu jantung atau arus "*funny*" (If). Ivabradine memblokir aspek intraseluler saluran trans membran ini dengan menghambat gerakan kation dengan tingkat selektivitas yang tinggi, yang menyebabkan penurunan depolarisasi diastolik dari potensial aksi pacu jantung, sehingga memperlambat detak jantung.¹²

Efek dari Ivabradine adalah *sinus node-specific*, dan tidak memiliki pengaruh pada intra atrium, atrioventrikular, atau konduksi stimulus intraventrikular. Kontraktilitas miokard dan repolarisasi ventrikel tetap tidak berubah. Ivabradine mengurangi kebutuhan oksigen miokard dengan mengurangi detak jantung, yang membuat penggunaan Ivabradine memberikan efek baik pada pasien dengan gagal jantung kronis. Ivabradine adalah zat aktif yang hanya memiliki efek menurunkan detak jantung. Ia bertindak sebagai inhibitor kanal ke jantung, secara selektif menghambat arus *If-ionic*, yang mengontrol depolarisasi diastolik spontan di *sinus node*, dengan demikian mengatur detak jantung. Akibatnya, parameter hemodinamik tetap konstan, sementara pada saat yang sama, permintaan oksigen miokard berkurang.^{10,11}

Peran penting dari Ivabradine dalam manajemen pasien dengan gagal jantung kronis adalah meningkatkan

kualitas hidup, bermanfaat dalam pencegahan morbiditas dan mortalitas yang ditunjukkan dalam SHIFT trial (*Heart failure treatment with If inhibitor Ivabradine Trial*). Efikasi dan tolerabilitas Ivabradine pada pasien dengan gagal jantung, termasuk dengan profil klinis yang berbeda (lansia; penyakit berat; tekanan darah rendah; komorbiditas, termasuk disfungsi ginjal, diabetes, penyakit paru obstruktif kronik), membuat Ivabradine sangat penting untuk pencapaian semua target di pengobatan gagal jantung, termasuk perbaikan gejala dan mengurangi angka rawat inap berulang pasien-pasien gagal jantung.¹¹



Gambar 12. 2 Formula Kimawi Ivabradine¹⁰

12.2 Farmakokinetik

Farmakologi Ivabradine adalah sebagai *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel blocker* yang digunakan dalam tata laksana gagal jantung dan angina stabil. Ivabradine bekerja menurunkan frekuensi detak jantung dengan menghambat aktivitas sel pacu jantung secara selektif, yaitu pada kanal *If*. Hal ini menyebabkan depolarisasi diastolik nodus sinoatrial.¹⁴ Penghambatan arus *If* paling banyak terjadi pada nodus sinoatrial, namun juga ditemukan pemanjangan waktu konduksi nodus atrioventrikular dan berkas his (*AH Interval*). Ivabradine tidak berefek pada repolarisasi ventrikel ataupun kontraktilitas miokard.¹⁵ Efek bradikardi dari Ivabradine dilaporkan bersifat linear dan tergantung dosis, hingga dosis maksimal 30-40 mg. Pada dosis yang

lebih tinggi, Ivabradine dilaporkan memiliki konsentrasi yang *plateau*, sehingga mampu mengurangi risiko sinus bradikardia yang serius.^{14,15}

Absorpsi Ivabradine dipengaruhi oleh makanan. Metabolit Ivabradine juga memiliki efek bradikardi. Obat ini diekskresikan di urine dan feses.¹⁶ Setelah pemberian per oral, konsentrasi Ivabradine mencapai kadar puncak plasma dalam 1 jam pada keadaan puasa. Bioavailabilitas Ivabradine oral mencapai 40% sejak melewati eliminasi pertama di hepar dan usus.¹⁶ Makanan menghambat penyerapan Ivabradine selama 1 jam dan meningkatkan paparan plasma sebanyak 20-40%.^{15,16}

Ivabradine berikatan hampir 70% dengan plasma protein. Kadar Ivabradine plasma mulai menurun akibat proses distribusi dalam 2 jam, dan memiliki waktu paruh efektif hingga 6 jam.¹⁶ Ivabradine mengalami metabolisme ekstensif di hepar dan usus melalui oksidasi yang diperantarai enzim CYP3A4. Metabolit mayor yang dihasilkan adalah derivatif *N-demethylated* yang bersifat ekuipoten terhadap Ivabradine dan bersirkulasi dengan konsentrasi mencapai 40%.¹⁶

Ivabradine dieliminasi di urine dan feses. Total klirens dilaporkan berkisar 400 ml/menit, dengan klirens renal berkisar 70 ml/menit. Sekitar 4% Ivabradine diekskresikan dalam bentuk tidak berubah di urine.^{14,15,16}

12.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Bentuk sediaan Ivabradine yang ada di Indonesia adalah sediaan tablet salut selaput dengan dosis 5 mg dan 7,5 mg. Dosis awal Ivabradine adalah 5 mg, diberikan sebanyak 2 kali sehari bersama makanan. Setelah dua minggu, dilakukan penilaian frekuensi detak jantung

istirahat dan penyesuaian dosis. Dosis maksimal yang dapat diberikan adalah 7,5 mg diberikan 2 kali sehari.^{16,17} Pada pasien dengan riwayat gangguan konduksi atau riwayat bradikardia yang simptomatik, terapi awal Ivabradine dimulai dengan dosis 2,5 mg diberikan 2 kali sehari. Kemudian, lakukan evaluasi 2 minggu pasca terapi.¹⁷

Tabel 12. 1 Penyesuaian Dosis Ivabradine sesuai Detak Jantung saat Pemantauan¹⁷

Frekuensi detak jantung	Penyesuaian Dosis
>60 kali/menit	Dosis dapat ditingkatkan 2,5 mg diberikan 2 kali sehari, hingga dosis maksimal $2 \times 7,5$ mg
50-60 kali/menit	Pertahankan dosis
< 50 kali/menit atau terdapat tanda dan gejala bradikardia	Turunkan dosis 2,5 mg diberikan 2 kali sehari. Jika dosis saat ini sudah $2 \times 2,5$ mg, maka sebaiknya hentikan terapi.

12.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Sesuai mekanisme aksinya, Ivabradine bisa menyebabkan bradikardia, *sinus arrest*, dan blokade jantung. Risiko akan meningkat jika pasien memiliki disfungsi nodus sinus, blokade atrioventrikular derajat satu dan dua, *bundle branch block*, atau menggunakan Ivabradine dengan obat lain yang berefek menurunkan detak jantung.¹⁷

12.5 Studi Klinis

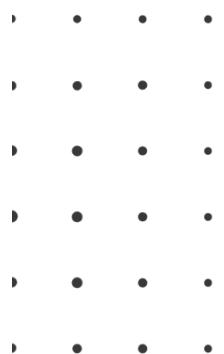
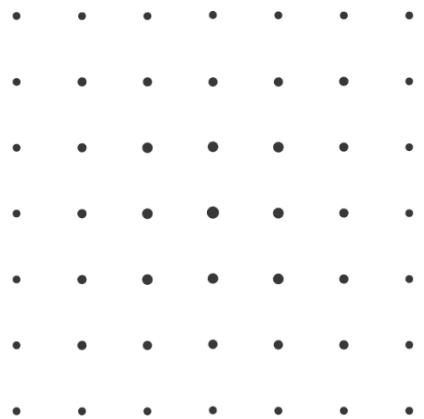
Efek Ivabradine dalam peningkatan prognosis gagal jantung telah berhasil diuji dalam percobaan SHIFT, yang melibatkan 6558 pasien dengan gagal jantung kronis sedang sampai berat dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi) <35%. Ivabradine secara signifikan mengurangi kematian (RRR), 26% dan rawat inap berulang karena

gagal jantung sebesar 25%. Lebih dari 2 tahun masa observasi, penambahan Ivabradine secara substansial mengurangi risiko rawat inap berulang karena gagal jantung: 34% ($P < 0,001$) pengurangan risiko rawat inap kedua, 29% ($P=0,012$) pengurangan risiko rawat inap ketiga. Ivabradine juga mengurangi rawat inap untuk sebab apapun (15%, $P=0,001$) dan rawat inap akibat kardiovaskular (16%, $P=0,002$).^{12,13}

Daftar Pustaka

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016. ESC Pedoman tatalaksana for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
2. Roger VL. 2013. Epidemiology of heart failure. *Circulation Research*. 113:646-59.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. 2017. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 135:485– 603.
4. Badu-Boateng, C., Jennings, R., & Hammersley, D. 2018. The therapeutic role of Ivabradine in heart failure. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 199–207.
5. Elzir, L., O'Meara, E., Denus, S. de, & Tardif, J.-C. 2014. Ivabradine for the treatment of heart failure. *Clin. Invest.* 4(6): 555– 565. Chow, S. L., Page, R. L., & Depre, C. 2018.
6. Role of Ivabradine and heart rate lowering in chronic heart failure: guideline update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*.16(7): 515–526.
7. Gottlieb SS. Treatment of congestive heart failure. In: Rosendorff C, editor. Essential cardiology principles and practice. Third ed. New York: Springer; 2013.
8. Tse, S., Candidate, P., & Mazzola, N. 2015. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure : The First Selective and Specific If Inhibitor. *Drug Forecast*. 40(12): 810–814.
9. Pinto, F. J. 2015. Ivabradine in practice. *European Heart Journal*, Supplement, 17: G37–G40.
10. Koruth, J. S., Lala, A., Pinney, S., Reddy, V. Y., & Dukkipati, S. R. 2017. The Clinical Use of Ivabradine. *Journal of the American College of Cardiology*.70(14): 1777–1784.
11. Benstoem, C., Stoppe, C., Breuer, T., Heussen, N., Brandenburg, V., Autschbach, R., & Goetzenich, A. 2017. Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*.227(4): 43–50.

12. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. 2010. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 376:875–885.
13. Borer JS, Bohm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, Alings M, Lopez-de-Sa E, Swedberg K. 2012. Effect of Ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J.* 33:2813–2820.
14. Mentz RJ, Felker GM. Contemporary Medical Therapy for Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. In: Mentz RJ, Felker GM, ed. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease., 4th EDITION. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.521-43.
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Ivabradine, CID=132999, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivabradine>.
16. Tse S, Mazzola N. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure: The First Selective and Specific If Inhibitor. *P T.* 2015;40(12):810–814.
17. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, et al. Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1262–72



BAGIAN 13

VERICIGUAT

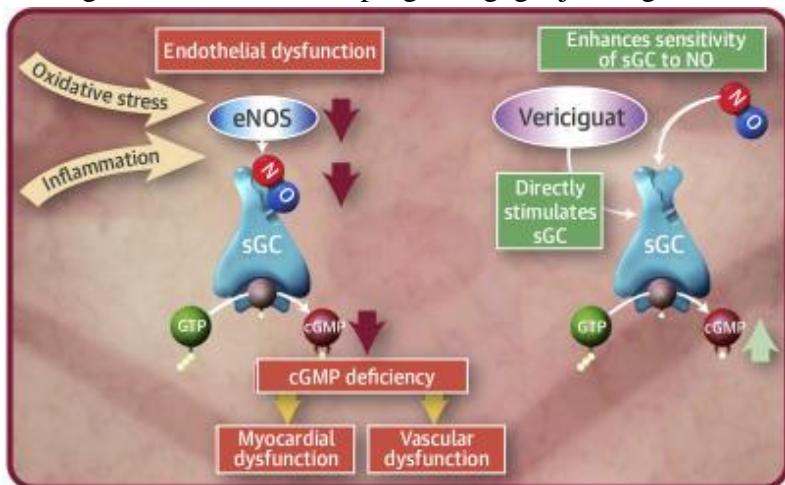
13.1 Mekanisme Kerja Vericiguat

Vericiguat merupakan salah satu obat baru pada gagal jantung fraksi ejeksi menurun yang berkerja dengan menstimulasi *soluble guanylate cyclase* (sGC). Obat ini dapat diberikan secara per oral terutama untuk gagal jantung kronik fraksi ejeksi menurun (NYHA II-IV) dengan risiko tinggi, seperti penderita yang mengalami perburukan atau baru saja menjalani perawatan. Hingga saat ini Vericiguat merupakan obat lini kedua pada gagal jantung fraksi ejeksi menurun setelah optimalisasi ke empat pilar terapi gagal jantung.^{1,2} Panduan diagnosis dan tatalaksana gagal jantung ESC 2021 memposisikan Vericiguat sebagai lini kedua terapi dengan kelas rekomendasi IIb untuk dapat menurunkan risiko kematian kardiovaskular atau rawat inap karena gagal jantung. Begitupun panduan diagnosis dan tatalaksana gagal jantung ACC AHA 2022 juga memberikan Vericiguat dengan posisi dan level rekomendasi yang sama.^{3,4}

Terdapat dua bentuk *guanylate cyclase*, yaitu reseptor transmembrane dari natriuretic peptide, dan sGC yang merupakan reseptor dari *nitric oxide* (NO). sGC adalah reseptor intrasel dari *endogenous ligand* NO. NO berdifusi dalam jaringan pembuluhdarah atau sel miokardium untuk menstimulasi sGC yang selanjutnya akan mengaktifkan cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Hal ini sangatlah penting dalam mempertahankan fungsi normal dari miokardium dan pembuluh darah termasuk hiperpolarisasi sel dan relaksasi miokardium. Beberapa studi juga menunjukkan peranan langsung dari sGC

sebagai antifibrosis yang dapat memperbaiki remodeling miokardium serta relaksasi diastolik miokardium.⁵

Pada penderita gagal jantung terdapat peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan disfungsi endotel sehingga menurunkan bioavailabilitas NO yang berdampak defisiensi sGC serta penurunan sintesis cGMP. Hal ini berakibat disfungsi mikrovaskular koroner, kekakuan otot miokardium, fibrosis interstitial, dan pada akhirnya disfungsi miokardium serta progresif gagal jantung.⁵



Gambar 13. 1 Mekanisme Kerja Vericiguat⁶

Vericiguat mempunyai peranan dalam menstimulasi sGC *direct* NO *independent* sehingga dapat mengaktifasi siklus cGMP tanpa bergantung pada NO. Obat ini juga menstabilkan ikatan NO terhadap reseptor sGC. Oleh sebab itu, obat ini mengaktifasi sGC secara langsung tanpa melalui NO dan meningkatkan sensitifitas reseptor sGC pada endogen NO. Stimulasi sGC dari berbagai jalur oleh Vericiguat akan meningkatkan aktifasi cGMP pada penderita gagal jantung yang memiliki minimal NO dan stress oksidatif yang tinggi.⁶

13.2 Farmakokinetik

- Absorpsi : bioavaibilitas Vericiguat adalah 93% ketika dikonsumsi bersamaan dengan makanan. Makanan dapat meningkatkan avaibilitas Vericiguat.⁷
- Distribusi : Vericiguat mempunyai ikatan yang tinggi terhadap protein (98%) dan sebagian besar berikatan dengan albumin.⁷
- Metabolisme : Vericiguat dimetabolisme oleh glucuronidation melalui UGT1A9 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) dan UGT1A1 menjadi metabolit tidak aktif. C-450 bertanggung jawab hanya pada <5% metabolism Vericiguat.⁷
- Ekskresi : Kecepatan ekskresi Vericiguat adalah 1.6 l/jam dan sebagian besar dikeluarkan melalui urine dalam bentuk metabolit inaktif (53%) dan sebagian lainnya dikeluarkan melalui feses (43%). Vericiguat mempunyai waktu paruh yang lama sekitar 30 jam sehingga dosis pemberian adalah 1 x per hari.⁷

13.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Berdasarkan studi VICTORIA rekomendasi dosis Vericiguat pada gagal jantung fraksi ejeksi menurun adalah 2.5 mg titrasi setiap 2 minggu hingga dosis maksimal 10 mg. Pada populasi khusus diperlukan penyesuaian dosis, yaitu :^{1,7}

- Gangguan fungsi hati: Child-Pugh A dan B tidak perlu penyesuaian dosis, sedangkan Child-Pugh C perlu dihindari karena tidak ada studi pada populasi ini
- Gangguan fungsi renal: eGFR $\geq 15 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ tidak perlu penyesuaian dosis, sedangkan eGFR $< 15 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ atau dialisis tidak direkomendasikan mengingat tidak ada studi pada populasi ini

- Ibu menyusui: Vericiguat dapat menimbulkan efek samping serius pada bayi sehingga tidak direkomendasikan.
- Hamil: Vericiguat dapat menimbulkan potensi toksik pada janin sehingga tidak disarankan pada ibu hamil atau ibu yang berencana untuk hamil.

Interaksi dengan omeprazole dapat menurunkan absorpsi Vericiguat. Magnesium hydroxide dan aluminum hydroxide juga dapat menurunkan absorpsi Vericiguat. Studi terkait interaksi Vericiguat dan obat-obatan gagal jantung menunjukkan Vericiguat dapat aman diberikan pada pasien gagal jantung yang mendapatkan polifarmasi.⁷

13.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Efek samping tersering dari Vericiguat adalah hipotensi, sinkop, dan anemia. Nyeri kepala dan hipotensi postural juga menjadi salah satu efek samping yang dilaporkan dari penggunaan Vericiguat. Hal ini dikaitkan dengan efek vasodilatasi dari Vericiguat. Selain itu, diare, mual, dan rasa tidak nyaman di perut juga dapat terjadi pada penggunaan Vericiguat akibat relaksasi otot polos. Peningkatan minimal dari detak jantung dilaporkan sebagai akibat dari perangsangan baroreflex yang terjadi akibat vasodilatasi dan penurunan tekanan darah.^{1,7}

Berdasarkan studi VICTORIA angka kejadian efek samping Vericiguat tidak berbeda signifikan dengan placebo. Angka kejadian hipotensi dengan keluhan dilaporkan 9.1% dan sinkop 4% pada studi VICTORIA, sedangkan keluhan gastrointestinal mulai dari mual, muntah, diare dan konstipasi terjadi dengan kisaran 2-5%.^{1,7}

13.5 Kontraindikasi

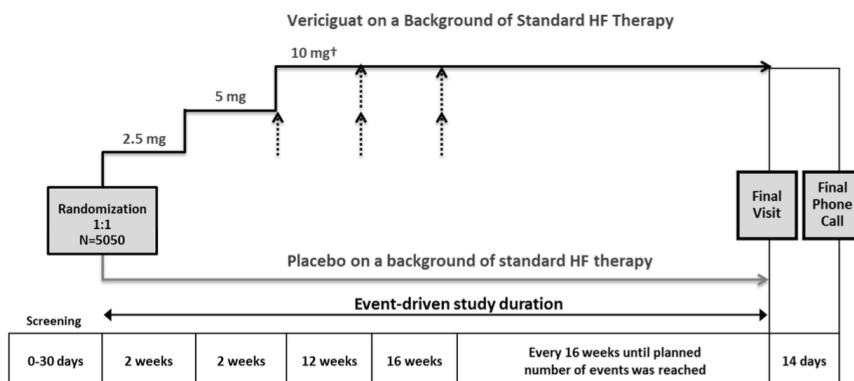
Vericiguat jangan diberikan pada pasien yang menggunakan obat golongan nitrat lepas lambat, *soluble guanylate cyclase stimulator* (riociguat), penghambat *phosphodiesterase 5* (PDE-5), ISDN, isosorbide 5-mononitrate, pentaerythritol tetranitrate, nicorandil, NTG patch atau moldidomine yang dapat menyebabkan hipotensi dan sinkop. Pasien dengan anemia berat juga kontraindikasi pemberian Vericiguat karena risiko penurunan hemoglobin.¹

13.6 Studi Klinis

Studi klinis Vericiguat untuk pasien gagal jantung masih terbatas pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun. Hingga saat ini studi utama dari Vericiguat adalah VICTORIA. Studi ini merupakan studi fase 3, *randomized, double-blind, placebo-controlled trial* pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi < 45% (NYHA II-IV) yang telah mendapatkan obat-obatan gagal jantung sesuai dengan rekomendasi. Subjek kemudian diberikan Vericiguat atau placebo. Adapun luaran utama dari studi ini adalah gabungan dari kematian kardiovaskular dan rawat inap pertama karena gagal jantung. Median durasi pemantauan pada studi ini adalah 18 bulan dengan minimal pemantauan adalah 10 bulan.¹

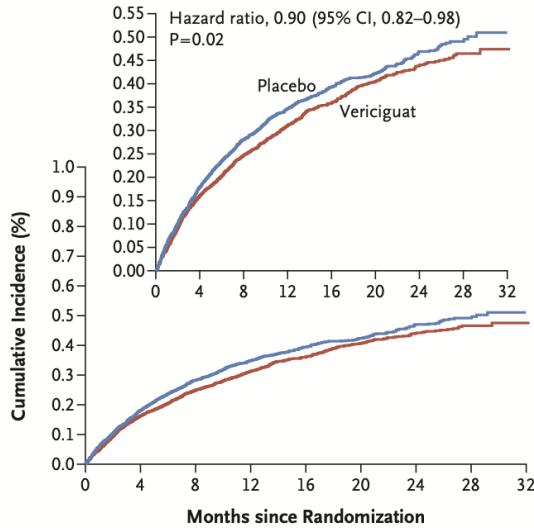
Adapun kriteria inklusi studi ini melibatkan subjek usia 18 tahun atau lebih, gagal jantung kronik (NYHA II-IV) dengan fraksi ejeksi < 45% yang telah mendapatkan terapi gagal jantung sesuai rekomendasi, riwayat perawatan gagal jantung dalam 6 bulan sebelum randomisasi atau mendapatkan terapi diuretik iv dalam 3 bulan terakhir, NT pro BNP \geq 1000 pg/mL atau BNP \geq 300 pg/mL pada irama

sinus atau NT pro BNP \geq 1600 pg/mL atau BNP \geq 500 pg/mL pada fibrilasi atrium. Sedangkan kriteria eksklusi utama adalah tekanan darah sistolik $<$ 100 mmHg atau hipotensi bergejala, mendapatkan terapi nitrat lepas lambat, ISDN, isosorbide 5-mononitrate, pentaerythritol tetranitrate, nicorandil, NTG patch atau moldidomine, serta mendapat terapi PDE5 inhibitor, atau stimulator sGC lainnya seperti riociguat, juga pasien dengan gangguan fungsi ginjal dengan eGFR <15 mL/min/1.73 m².^{1,6}



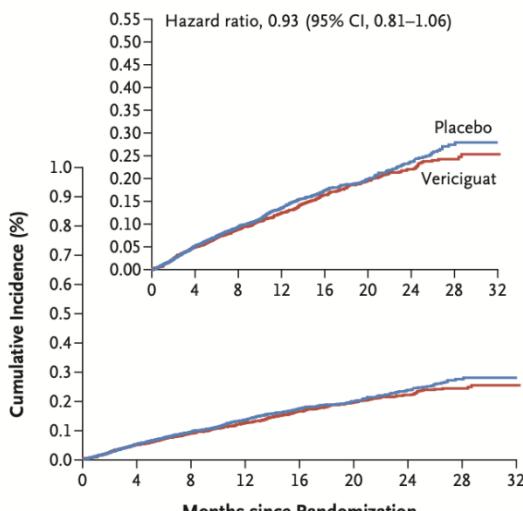
Gambar 13. 2 Skema studi VICTORIA⁶

Hasil penelitian VICTORIA menunjukkan Vericiguat mampu menurunkan angka kematian kardiovaskular atau rawat inap karena gagal jantung HR 0.90 (0.82-0.98) p 0.02 terutama angka rawat inap karena gagal jantung baik rawat inap pertama ataupun berulang HR 0.91 (0.84-0.99) p 0.02. Adapun angka kematian kardiovaskular tidak berbeda signifikan. Terdapat banyak teori terkait hal tersebut, salahsatunya adalah severitas kasus gagal jantung yang dilibatkan dalam studi ini adalah pasien-pasien dengan gagal jantung yang lebih berat dibandingkan penelitian-penelitian terdahulu. Secara efek samping dan keamanan, Vericiguat terbukti tidak memberikan hasil yang berbeda dibandingkan kelompok placebo.¹



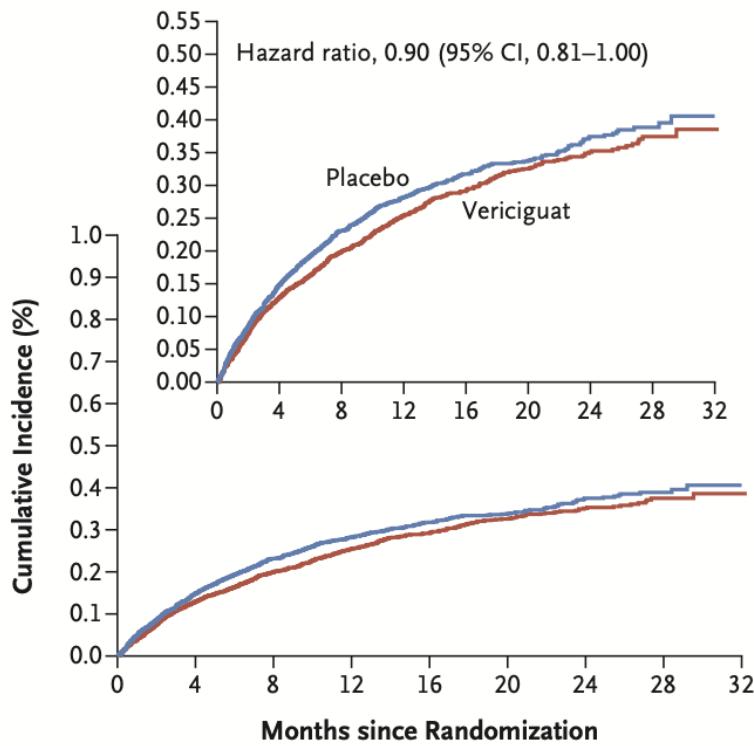
No. at Risk										
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	
Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	

Gambar 13. 3 Hasil Luaran Utama VICTORIA (kematian kardiovaskular atau rawat inap pertama karena gagal jantung)⁶



No. at Risk										
Placebo	2524	2370	1951	1439	1045	768	471	157	0	
Vericiguat	2526	2376	1968	1468	1070	779	487	185	1	

Gambar 13. 4 Hasil Luaran VICTORIA: kematian kardiovaskular⁶



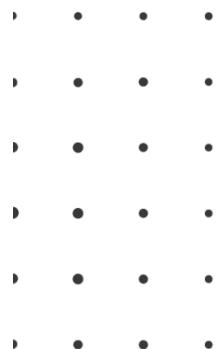
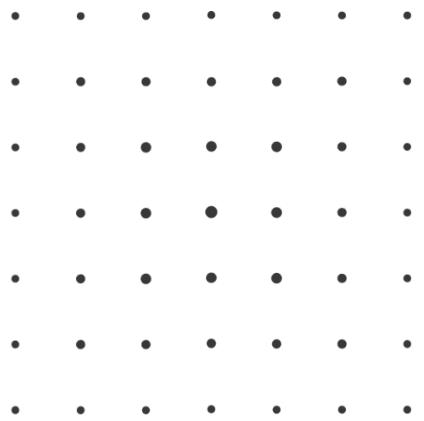
No. at Risk

Placebo	2524	2052	1554	1096	771	558	323	110	0
Vericiguat	2526	2098	1620	1153	825	577	348	125	1

Gambar 13. 5 Total rawat inap karena gagal jantung⁶

Daftar Pustaka

1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM., VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020 ;382(20):1883-1893
2. Iacoviello M, Palazzuoli A, Gronda E. Recent advances in pharmacological treatment of heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(11)
3. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Bohm M, Burri H, et al. 2021 ESC Pedoman tatalaksana for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*2021;42(36):3599-726.
4. 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 May 3;145:e895–e1032.
5. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2009;122(3):216-38.
6. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, Anstrom KJ, Butler J, Voors AA, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator. *J Am Coll Cardiol.* 2018;6(2):96-104.
7. Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, Besche N, Thomas D, Gerrits M, Lemmen J, Mueck W, Radtke M, Becker C. Metabolism and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Profile of Vericiguat, A Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: Results From Preclinical and Phase I Healthy Volunteer Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(11):1407-18.



BAGIAN 14

OMECAMTIV MECARBIL

14.1 Mekanisme Kerja Omecamtiv Mecarbil

Omecamtiv Mecarbil (OM) adalah obat dari golongan Cardiac Myosin Aktivator atau dikenal dengan sebutan Myotrop. Obat ini belum beredar di dunia dan masih dalam tahap penelitian. Golongan myotrop ini bekerja dengan cara meningkatkan fungsi miokard secara langsung dengan cara meningkatkan fungsi sarcomere jantung.¹

Pada penelitian Omecamtiv mecarbil dapat meningkatkan kontraktilitas jantung dengan cara berikatan pada *cardiac myosin* secara selektif, sehingga meningkatkan jumlah dari gaya generator (kepala myosin) yang dapat berikatan ke filamen aktin dan memulai kontraksi di awal sistol.^{2,3} OM meningkatkan kontraktilitas dengan aksi langsung pada myofilament tanpa menyebabkan perubahan pada *cardiomyocyte calcium transient*. Berbeda dengan inotropik seperti β -adrenergic receptor atau phosphodiesterase inhibitors, yang meningkatkan kontraktilitas jantung secara tidak langsung melalui aktivasi *second-messenger signaling pathway* yang menyebabkan peningkatan *cardiac myocyte intracellular calcium*. Sehingga dapat menyebabkan aritmia, peningkatan denyut jantung, dan meningkatkan konsumsi oksigen miokardium, yang mana berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas.^{4,5}

Namun yang harus diingat pada Maret 2023, FDA masih menolak OM sebagai salah satu terapi pada pasien HFrEF dikarenakan hasil studi yang ada masih kurang kuat untuk memasukan OM sebagai salah satu pilihan terapi yang harus masuk pada HFrEF.

14.2 Farmakokinetik

Waktu paruh absorpsi dari sediaan oral adalah 0,62 jam. Bioavailabilitas absolut diperkirakan 90%. Tidak didapatkan adanya hubungan antara dosis dan bioavailabilitas pada dosis 10-30 mg. Kadar maksimum tercapai dalam 1 jam pasca pemberian, menggambarkan proses absorpsi yang cepat yang juga tergambar dari waktu paruh absorbs yang singkat (0,62 jam). Waktu paruh eliminasi rata-rata dalam 18,5 jam. Makanan didapatkan tidak memiliki efek berarti dalam farmakokinetik dari OM.^{5,6}

Pada relawan sehat yang menerima OM intravena selama 6 dengan laju pemberian 0.005 – 1 mg*jam/kg, didapatkan kadar maksimum yang paralel dengan dosis yang diberikan. Ikatan Om dengan protein plasma kurang lebih sebesar 81.5%. Klirens plasma berkisar antara 132 – 207 ml*jam/lg dengan waktu paruh antara 17-21 jam. Volume distribusi berkisar antara 3,7 – 5,2 L/kg, menunjukkan distribusi ekstravaskular yang luas.⁵

14.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Omecamtiv Mecarbil tersedia dalam sediaan oral maupun intravena. Teerlink et al. pada studinya terhadap pasien dengan gagal jantung kronis menggunakan sediaan OM oral. Pada studi COSMIC-HF, digunakan 2 jenis regimen dosis yaitu 25 mg dan 50 mg sebanyak dua kali sehari. Sementara pada studi GALACTIC-HF menggunakan 3 regimen dosis OM oral yaitu 25 mg, 37,5 mg dan 50 mg sebanyak dua kali sehari. Sedangkan dalam studinya pada populasi AHF (ATOMIC-HF), OM

diberikan dalam bentuk *IV infusion* yang dibagi dalam 3 regimen dosis seperti ditunjukkan pada tabel 14.1.^{7,8,9}

Tabel 14. 1 Laju pemberian dosis OM intravena.⁹

		Hari 1								Hari 2		
		Dosis awal ^a			Dosis Rumatan ^b				Dosis Rumatan ^b			
		mg/mL	mg/h	hrs	mL	mg/h	hrs	mL	D1vol (mL)	mg/hr	hrs	D2vol (mL)
Rendah	0,25	7,5	4	120	1,5	20	120	240	1,5	24	144	
Sedang	0,5	15	4	120	3	20	120	240	3	24	144	
Tinggi	0,67	20	4	120	4	20	120	240	4	24	144	

^a Kecepatan infus = 30ml/hr

^b Kecepatan infus = 6ml/hr

Palaparthy et al. dalam studinya terkait pemberian OM 25 mg dosis tunggal pada relawan sehat mendapatkan bahwa makanan memiliki efek yang minimal dan tidak memiliki makna klinis dalam farmakokinetik OM.⁶

14.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Pada berbagai studi klinis, tidak didapatkan perbedaan angka kejadian miokardial iskemik, aritmia ventrikel, dan kematian antara kelompok yang menerima OM dan placebo. Pada studi COSMIC-HF, didapatkan peningkatan troponin I pada kelompok yang menerima OM dibanding kelompok placebo pada minggu ke 20. Median kenaikan dari baseline sebesar 0,001 ng/ml pada kelompok fixed-dose dan 0,006 ng/ml pada kelompok titrasi, sedangkan pada kelompok placebo tidak didapatkan adanya kenaikan troponin I. Dari seluruh pasien yang mengalami peningkatan kadar troponin I, tidak ada yang dianggap sebagai episode iskemia ataupun infark pada pemeriksaan lebih lanjut. Kadar troponin I akan kembali ke kadar baseline dalam 4 minggu setelah penghentian obat.⁷

Pemanjangan *Systolic Ejection Time* yang berlebihan dapat mengurangi *coronary flow* dan *ventricular filling*

selama diastole yang menyebabkan penurunan curah jantung sehingga menyebabkan peningkatan denyut jantung dan iskemia atau infark. Resiko iskemia dan infark didapatkan meningkat pada saat konsentrasi plasma melebihi 1200 ng/mL pada relawan sehat dan pasien gagal jantung.⁵

14.5 Studi Klinis

14.5.1 GALACTIC-HF (Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure)⁸.

Studi ini membandingkan antara OM dan placebo pada pasien HFrEF. Studi *randomized, double-blind, placebo-controlled*, melibatkan 8256 pasien CHF simtomatis (NYHA kelas II-IV) yang memiliki EF $\leq 35\%$. Pasien pada kelompok OM menerima dosis 2x25 mg, 2x37,5 mg atau 2x50mg bergantung pada kadar konsentrasi plasma. Pada studi ini terbukti OM lebih superior dibanding placebo dimana didapatkan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok dalam hal heart failure event pada median follow-up 21,8 bulan (39.1% pada kelompok placebo vs 37% pada kelompok OM, HR=0.92; 95% CI= 0.86-0.99; P = 0.03). Perbedaan antara kedua kelompok didapatkan lebih tinggi pada subkelompok dengan FEV_{Ki} $\leq 28\%$ (HR=0.84; 95% CI= 0.77-0.92; P = 0.03) dan subkelompok dengan systolic blood pressure ≤ 100 mmHg (HR=0.81; 95%CI= 0.7-0.94). Tidak didapatkan perbedaan antara kedua kelompok dalam hal kematian kardiovaskular (19.4% pada kelompok placebo vs 19.6% pada kelompok OM, HR=1.01; 95%CI= 0.92-1.11).

14.5.2 COSMIC-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure)⁷

Studi prospektif tahap 2, *randomized, double-blind, placebo-controlled* membandingkan antara kelompok yang menerima placebo dan OM pada pasien dengan gagal jantung kronis (NYHA kelas II atau III), stabil dan dalam pengobatan farmakologi optimum setidaknya selama 4 minggu. Pasien diikutkan dalam studi bila memiliki FEV₁ kurang dari sama dengan 40%, tidak mengalami infark miokard akut, unstable angina, persistent angina at rest dalam 30 hari sebelum randomisasi, serta menerima pengobatan anti aritmia. Pasien menjalani randomisasi untuk masuk dalam kelompok yang menerima placebo atau OM selama 20 minggu. Pasien yang menerima OM akan menerima dosis yang lebih tinggi (2 x 50mg) apabila didapatkan predose concentration pada minggu kedua < 200 ng/mL, apabila didapatkan lebih tinggi, pasien akan tetap menerima dosis 2 x 25mg hingga studi berakhir.

Konsentrasi maksimal dari keseluruhan pasien didapatkan < 1000 ng/mL, pada kelompok *fixed dose* didapatkan konsentrasi plasma maksimal sebesar 453 ng/mL dan 831 ng/mL pada kelompok titrasi. Hanya ada 1 pasien pada kelompok titrasi yang mencapai dosis > 750 ng/mL. Pada minggu ke 20, didapatkan perbedaan yang signifikan dalam hal *systolic ejection time* dan *stroke volume* antara kelompok yang menerima placebo dan OM pada kedua dosis. Pasien yang menerima OM dosis titrasi memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$) dibanding kelompok placebo untuk semua

parameter yang mencakup *systolic ejection time* ($p < 0.0001$), *stroke volume* ($p < 0.0217$), diameter akhir sistolik ventrikel kiri ($p = 0.0027$), diameter akhir diastolik ventrikel kiri ($p = 0.0128$), *denyut jantung* ($p = 0.0070$) dan NT-proBNP ($p = 0.0069$).

14.5.3 Atomic-AHF (Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure)⁹

Studi prospektif tahap 2, *randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, sequential-cohort* membandingkan antara OM dan placebo pada pasien yang menjalani rawat inap atas diagnosis AHF dan memiliki sesak saat istirahat dengan riwayat CHF dan EF $<40\%$. Setelah pemberian furosemide intravena minimal 40mg atau equivalen, pasien kemudian menjalani randomisasi untuk kelompok OM atau placebo selama 48 jam.

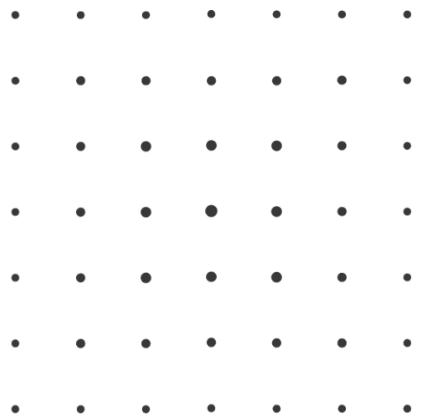
Pada studi ini didapatkan perbaikan untuk keluhan sesak pada pasien yang menerima OM dosis tertinggi (konsentrasi plasma $> 300 - 787$ ng/ml) dibandingkan kelompok placebo. Pada studi ini juga didapatkan penurunan denyut jantung ($p < 0.0001$) dan peningkatan tekanan darah ($p = 0.0017$) dari baseline pada kelompok OM dengan besar sesuai dosis pemberian. Studi ini juga mendapatkan peningkatan *systolic ejection time* pada kelompok OM ($p < 0.0001$) yang besarnya berbanding lurus dengan konsentrasi plasma. Kelompok OM mengalami penurunan diameter akhir sistolik ventrikel kiri ($p < 0.05$) yang besarnya berhubungan dengan konsentrasi plasma. Tidak didapatkan perbedaan kejadian tidak

diharapkan (SVT, VT dan iskemi miokard) antara kelompok plasebo dan OM. Kejadian tidak diharapkan pada 2 kelompok didapatkan sebanding, yaitu sebanyak 191 pasien (63%) pada kelompok placebo dan 177 pasien (58%) pada kelompok OM, sama halnya untuk kejadian tidak diharapkan yang serius (70 vs 66, 23% vs 22%). Dalam 30 hari, terdapat 10 pasien (3.3%) dari kelompok plasebo yang meninggal dunia berbanding dengan 8 pasien (2.6%) pada kelompok OM. Masalah terkait kardiovaskular merupakan penyebab dari seluruh kematian.

Daftar Pustaka

1. Psotka MA, Gottlieb SS, Francis GS, et al. Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 3: 2345- 53.
2. Psotka MA, Teerlink JR. Direct myosin activation by omecamtiv mecarbil for heart failure with reduced ejection fraction. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 243: 465-90.
3. Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, Malik FI, Houdusse A. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun* 2017; 8: 190.
4. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020 Apr;8(4):329–40.
5. Vu T, Ma P, Xiao JJ, Wang YMC, Malik FI, Chow AT. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of omecamtiv mecarbil, a cardiac myosin activator, in healthy volunteers and patients with stable heart failure. *J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;55(11):1236–47.
6. Palaparthi R, Banfield C, Alvarez P, Yan L, Smith B, Johnson J, et al. Relative bioavailability, food effect, and safety of the single-dose pharmacokinetics of omecamtiv mecarbil following administration of different modified-release formulations in healthy subjects. *CP*. 2016 Mar 1;54(03):217–27.
7. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Solomon SD, Adams KF, Cleland JGF, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomized, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016 Dec;388(10062):2895–903.
8. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv

- Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):105–16.
9. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos GS, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016 Mar;67(12):1444–55.



• • •
• • •
• • •
• • •
• • •
• • •
• • •

BAGIAN 15

INOTROPIK

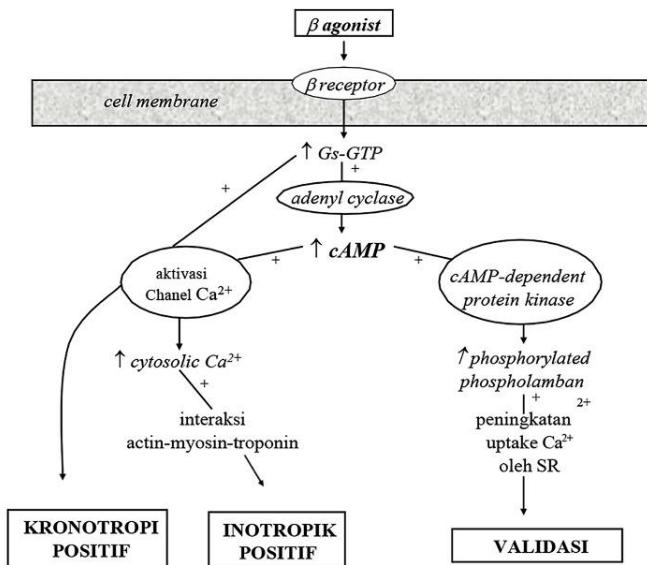
15.1 Dobutamin

Penggunaan inotropik pada gagal jantung masih diperlukan terutama untuk pasien dengan curah jantung yang rendah dan hipotensi (tekanan darah sistol < 90 mmHg) yang berakibat pada perfusi organ yang terganggu.¹ Hal yang perlu diingat adalah penggunaan inotropik harus digunakan dengan hati-hati, dimulai pada dosis kecil, dan ketika melakukan uptitrasi harus dilakukan monitoring.² Inotropik terutama yang mempunyai mekanisme adrenergic dapat menyebabkan takikardi, meningkatkan ventricular rate pada AF, dapat mencetuskan iskemia miokard, aritmia, dan meningkatkan kematian.³ Levosimendan atau inhibitor phosphodiesterase tipe 3 lebih dipilih dibandingkan dobutamin untuk pasien dengan riwayat penggunaan penyekat beta.⁴ Vasodilatasi perifer berlebih dan hipotensi lebih banyak ditemukan pada penggunaan Levosimendan atau inhibitor phosphodiesterase tipe 3 terutama apabila diberikan pada dosis tinggi atau didahului dengan dosis bolus.⁵ Pada pembahasan bab inotropik ini, penulis akan lebih banyak fokus pada dua inotropik yang sering digunakan pada pasien gagal jantung di Indonesia yaitu Dobutamin (Golongan dan Milrinon (golongan inhibitor phosphodiesterase tipe 3).

15.1.1 Mekanisme Kerja Dobutamin

Berdasarkan mekanisme kerjanya, inotropik digolongkan menjadi 3 kelompok yaitu golongan calcitropes, mitotropes, dan myotropes.⁶ Calcitropes dapat meningkatkan kontraktilitas

dengan meningkatkan jumlah calcium intraseluler. Cathecolamine adalah jenis calcitropes yang paling sering ditemui, dimana golongan ini berikatan dan secara langsung mengaktifasi reseptor β 1 adrenergic yang akan meningkatkan jumlah *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dan calcium di sistosol baik dari ekstraseluler maupun dari retikulum sarkoplasma. Dobutamin yang sering digunakan pada praktik klinis sehari-hari adalah sintesis Cathecolamin dengan ikatan yang kuat, baik pada reseptor β 1 maupun reseptor β 2 , dimana Dobutamin berikatan dengan ratio 3 :1 pada kedua reseptor.⁷



Gambar 15. 1 Mekanisme kerja Dobutamin yang merupakan agonis β . Pada sel miosit, aktivasi reseptor β 1 melalui peningkatan cAMP akan mengaktifasi chanel Ca^{2+} dan berakibat pada peningkatan kontraktilitas sistem aktin-miosin-troponin.⁷

15.1.2 Farmakokinetik

Dobutamin mempunyai efek inodilator pada dosis kecil ($\leq 5 \text{ mcg/kg/menit}$)⁷ melalui stimulasi reseptor β_2 yang mempunyai efek vasodilatasi dan berakibat pada penurunan resistensi vaskular sistemik.⁶ Dosis dobutamin diatas 15 mcg/kg/menit akan meningkatkan kotraktilitas jantung tanpa memberikan efek yang besar pada resistensi perifer, dikarenakan efek *counterbalance* reseptor α_1 yang menyebabkan vasokonstriksi dan reseptor β_2 yang menyebabkan vasodilatasi. Efek vasokonstriksi dobutamin lebih sering terjadi pada dosis yang lebih tinggi.⁸ Isoproterenol, walaupun juga golongan Cathecolamin sintesis, merupakan non selektif β -agonist yang secara klinis lebih bermanfaat untuk efek kronotropik dibandingkan dengan efek intropiknya. Walaupun mempunyai efek kronotropik yang lemah pada dosis ringan hingga menengah, Dobutamin secara signifikan meningkatkan konsumsi oksigen miokardium yang merupakan alasan penggunaannya sebagai agen farmakologis untuk pencitraan diagnostik perfusi⁹, namun hal ini juga meningkatkan resiko iskemia miokard. Toleransi pada dobutamin dapat muncul setelah penggunaan beberapa hari (dalam 72 jam)¹⁰ dan resiko aritmia ventrikel bisa saja terjadi pada dosis berapapun. Dobutamine memberikan topangan hemodinamik yang bersifat *dose dependent* pada volume sekuncup dan curah jantung serta penurunan pada resistensi vaskular sistemik dan tekanan baji.¹¹ Dosis kecil inotropik ini dapat memperbaiki perfusi pada pasien syok

kardiogenik, namun dosis lebih tinggi direkomendasikan untuk kondisi hipoperfusi yang lebih berat. Pemberian dobutamin biasanya berkaitan dengan perbaikan fungsi ginjal yang terkait dengan perbaikan curah jantung dan tidak terkait langsung dengan efek vasodilatasi renal seperti pada dopamin.⁸

15.1.3 Dosis dan Interaksi

Dosis yang dibutuhkan untuk meningkatkan curah jantung berkisar dari 2,5 hingga 15 mcg/kg/menit. Panduan ESC 2021 menyebutkan dosis dobutamin yang dianjurkan sebagai inotropik adalah 2-20 mcg/kg/menit.¹ Onset kerja dobutamin dalam 1-2 menit, namun dibutuhkan 10 menit untuk mencapai efek puncak obat. Waktu paruh dalam plasma adalah 2 menit dan pada beberapa studi menunjukkan bahwa curah jantung kembali ke nilai awal pada penggunaan infus dobutamin \geq 24 sampai dengan 72 jam.¹²

Tabel 15. 1 Rekomendasi Penggunaan Inotropik pada Gagal Jantung Akut¹

Rekomendasi	Kelas	Level
Inotropik dapat dipertimbangkan pada pasien dengan tekanan darah sistol <90 mmHg dengan bukti hipoperfusi yang tidak berespon dengan terapi standar termasukan pemberian cairan. Tujuan pemberian inotropik adalah memperbaiki perfusi perifer menjaga fungsi target organ.	IIb	C

Inotropik tidak dianjurkan untuk digunakan secara rutin, kecuali terdapat hipotensi simptomatik dan bukti hipoperfusi.	III	C
--	-----	---

15.1.4 Efek samping dan Kontraindikasi

Dobutamin dapat menyebabkan aritmia atrial maupun ventricular yang fatal, terutama pada kondisi miokarditis dan gangguan elektrolit. Obat ini juga meningkatkan laju nadi serta demand oksigen dan harus digunakan hati-hati pada pasien post infark miokard. Hipersensitivitas pada dobutamin terhitung jarang dan pada beberapa kasus setelah penggunaan berkepanjangan dapat menyebabkan miokarditis eosinofilik. Pada kasus gagal jantung lanjut atau karena efek penyekat beta dimana terjadi downregulasi dari reseptor β maka intoleransi pada Dobutamin dapat terjadi, sehingga dapat dipikirkan alternatif lain seperti Levosimendan atau Milrinon.¹¹

15.1.5 Studi Klinis

Terdapat beberapa regimen inotropi dan atau inodilator yang digunakan pada pasien gagal jantung kongesti terutama pada episode akut, dimana penggunaan preparat inotropik ini digunakan selama beberapa jam hingga beberapa hari dengan kombinasi diuretik. Studi *double-blind* membandingkan efek jangka pendek infus dobutamin dibandingkan Levosimendan pada studi LIDO (*The Levosimendan Infusion Versus Dobutamine*) menguji manfaat hemodinamik akut Levosimendan (dosis loading 24 mcg per kgBB dilanjutkan dengan infus drip 0,1 mcg per kgBB per

menit selama 24 jam) dibandingkan dengan dobutamin (dimulai dengan dosis 5 mcg/kg/ menit) pada pasien gagal jantung berat dengan curah jantung yang rendah. Pada studi ini, Levosimendan berkaitan secara signifikan dengan all cause mortality dan readmisi yang lebih rendah pada pengamatan 180 hari. Pada studi CASINO (*Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study*), dobutamin menuujukkan kesintasan yang lebih rendah dalam 6 bulan dibandingkan dengan Levosimendan atau placebo pada pasien gagal jantung dengan curah jantung rendah. Studi CASINO menunjukkan penggunaan jangka pendek dobutamin berhubungan dengan peningkatan mortalitas setelah pulang rawat. Studi SURVIVE (*Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support*) menunjukkan Levosimendan tidak berbeda bermakna dibandingkan dobutamin dalam menurunkan *all cause mortality* dalam 180 hari.¹²

15.1.6 Inotropik untuk manajemen gejala dan paliatif

Gagal jantung lanjut diasosiasikan dengan sindroma gejala yang berat, kualitas hidup yang buruk, rawat inap berulang, dan kesintasan yang rendah. Penggunaan inotropik calcitrope dapat dipertimbangkan untuk pasien gagal jantung berat untuk memperbaiki sindroma gejala yang berat dan berfokus pada manajemen paliatif. Studi kecil yang tediri dari 29 pasien yang diberikan calcitrope (baik milrinone maupun dobutamin) menunjukkan perbaikan tes jalan 6 menit. Studi DICE, *intermittent*

low dose dobutamin (2,5 mcg/kg/menit; 48 jam/minggu selama 6 bulan) tidak memperbaiki NYHA maupun tes jalan 6 menit. Metaanalisis yang terdiri dari 13 studi kontrol randomized dan 53 studi observasional menunjukkan pemberian inotropik ambulatori berkaitan dengan perbaikan NYHA namun tetap harus dilakukan dengan monitoring ketat.⁶

15.2 Milrinone

15.2.1 Mekanisme Kerja

Milrinone adalah golongan obat penghambat Phosphodiesterase (PDE). PDE merupakan suatu enzim yang menghidrolisis *second messenger* *cyclic adenosine monophosphate (cAMP)* dan *guanosin monophosphate (cGMP)*, sehingga mengakhiri efeknya di berbagai jaringan. Terdapat beberapa enzim Phosphodiesterase di seluruh tubuh, diantaranya adalah Phosphodiesterase III (PDE-3) yang terdapat pada retikulum sarkoplasma sel otot jantung, sel otot polos di arteri dan vena¹³.

Pada miokardium, penghambatan PDE-3 menyebabkan peningkatan kontraktilitas (inotropik) dan peningkatan relaksasi (lusitropik). Efek ini mengarah pada peningkatan fungsi sistolik dan diastolik dan mengoptimalkan curah jantung. Peningkatan detak jantung (kronotropik) juga terjadi tetapi tidak sekuat efek peningkatan detak jantung yang disebabkan obat-obatan golongan katekolamin yang lain. Penghambatan PDE-3 mencegah terjadinya degradasi cAMP, meningkatkan aktivitas protein kinase A, yang

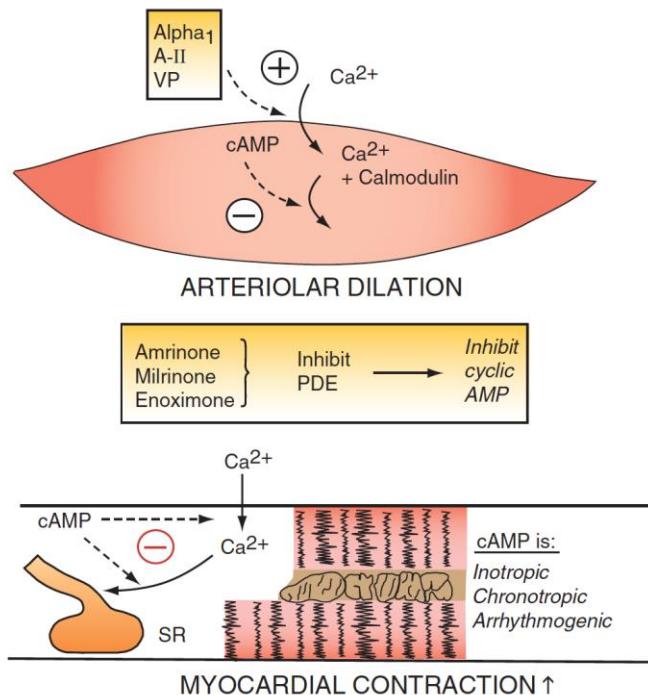
menyebabkan terjadinya fosforilasi kanal ion kalsium dalam retikulum sarkoplasma dan meningkatkan ketersediaan kalsium dalam sarkomer miosit. Peningkatan ketersediaan kalsium tersebut kemudian menyebabkan terjadinya peningkatan efek inotropik dan kronotropik jantung; dan juga menyebabkan peningkatan *reuptake* kalsium ke dalam retikulum sarkoplasma, sehingga menghasilkan peningkatan relaksasi miokard (lusitropik) dan meningkatkan fungsi diastolik^{14,15}.

Karena penghambat PDE-3 tidak bekerja melalui stimulasi reseptor β , efeknya tidak berkurang dengan pemberian terapi β -blocker secara bersamaan, seperti yang terjadi pada pemberian dobutamin atau dopamin. Selain itu, kemerdekaan pada jalur adrenergik ini juga memungkinkan untuk efek inotropik yang sinergis dengan β -agonis. Namun demikian, efek positif pada hemodinamik yang dihasilkan oleh penghambat PDE-3 bersifat jangka pendek. Hal ini disebabkan karena peningkatan kadar cAMP miokard menjadi predisposisi terjadinya aritmia yang mengancam, sehingga penggunaannya untuk periode yang lebih lama dari 48 jam tidak dianjurkan¹⁶.

Pada pembuluh darah, penghambatan PDE-3 mencegah metabolisme cGMP pada otot polos dan menghasilkan vasodilatasi pada arteri dan vena. Efek vasodilatasi milrinone lebih kuat daripada efek vasodilatasi obat β_2 -agonis, seperti dobutamin dan isoproterenol. Milrinone tersedia dalam formula

inhalasi yang menyebabkan efek vasodilatasi secara langsung pada pembuluh darah pulmonal untuk mengobati hipertensi pulmonal¹⁷.

INOTROPIC DILATORS



Gambar 15. 2 Inotropik Dilator ("inodilator"). Peningkatan siklik adenosin monofosfat di otot polos pembuluh darah (atas) dan di miokardium (bawah). α_1 , stimulasi α_1 -Adrenergik; A-II, Angiotensin-II; cAMP, adenosin siklik monofosfat; PDE, fosfodiesterase; SR, Sarkoplasma retikulum; VP, vasopresin¹⁶

15.2.2 Farmakokinetik

Waktu paruh plasma : 2 hingga 2,5 jam¹⁸

Distribusi: Volume distribusi: 0,38-0,45 liter/kg,
Pengikatan protein plasma: 70%

Metabolisme: Milrinone dimetabolisme oleh hati menjadi metabolit O-glukuronida

Ekskresi: Rute ekskresi urin dan pembersihan ginjal rata-rata milrinone adalah sekitar 0,3 liter/menit (90% pulih dalam urin dalam 8 jam)¹⁹

15.2.3 Indikasi, Dosis dan Perhatian Khusus

Indikasi yang disetujui oleh FDA untuk milrinone adalah diberikan secara intravena untuk periode waktu yang singkat pada pasien gagal jantung dekompensasi akut dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang menurun yang membutuhkan support inotropik. Milrinone digunakan terutama di ICU dan Unit Jantung sebagai dukungan hemodinamik pada pasien dengan gagal jantung akut, penyapihan pasca *cardiopulmonary bypass* pada pasien yang sebelumnya memiliki disfungsi ventrikel kiri, atau sebagai terapi sementara untuk pasien yang direncanakan menjalani operasi jantung atau transplantasi²⁰.

Pada setting rawat jalan, dipikirkan kemungkinan pemberian milrinone untuk pasien gagal jantung kronik dengan gejala yang berat meskipun sudah mendapatkan terapi gagal jantung yang optimal. Namun hasil PROMISE study tidak mendukung, karena tingginya angka kematian akibat aritmia ventrikel dan kematian jantung mendadak²¹.

Dosis; Administrasi Intravena; Dosis *loading*: 25-50 mcg/kg (diberikan selama 10 menit); Dosis drip infus: 0,375-0,75 mcg/kg/menit, yang disesuaikan dengan respon hemodinamik dan klinis²². Administrasi Inhalasi: Bukan penggunaan yang disetujui FDA.

a. Pasien dalam terapi Anagrelide

Anagrelide adalah obat yang digunakan dalam terapi trombositosis esensial atau overproduksi keeping darah, dapat meningkatkan efek toksik milrinone. Baik milrinone dan anagrelide menghambat enzim PDE-3. Oleh karena itu, informasi peresepan anagrelide menyatakan bahwa dokter harus menghindari penggunaan milrinone dengan anagrelide secara bersamaan²³.

b. Pasien dengan Gangguan fungsi Ginjal

Gangguan ginjal meningkatkan waktu paruh eliminasi akhir milrinone. Oleh karena itu, penurunan laju infus mungkin diperlukan untuk pasien dengan gangguan ginjal. Namun, menurut pedoman ACC/AHA 2022, akumulasi milrinone dapat terjadi pada gagal ginjal. Oleh karena itu, milrinone harus dihindari pada ESRD dan cedera ginjal akut¹⁹

Bersih kreatinin 50 (mL/menit/1,73 m²): laju infus 0,43 mcg/kg/menit

Bersih kreatinin 40 (mL/menit/1,73 m²): laju infus 0,38 mcg/kg/menit

Bersih kreatinin 30 (mL/mnt/1,73 m²): laju infus 0,33 mcg/kg/mnt

Bersih kreatinin 10 (mL/mnt/1,73 m²): laju infus 0,23 mcg/kg/mnt

c. Kehamilan dan Menyusui

Belum ada penelitian yang memadai mengenai penggunaan milrinone pada wanita hamil dan menyusui. Pemberian milrinone pada Wanita hamil dan menyusui

membutuhkan evaluasi risiko-manfaat yang cermat.

d. Efek Samping dan Kontra Indikasi

Efek merugikan yang paling tidak diinginkan dari milrinone adalah risiko terjadinya hipotensi dan aritmia. Milrinone dapat menyebabkan takiaritmia ventrikel, menyebabkan iskemia jantung atau kematian jantung mendadak; dimana perubahan tersebut tidak bersifat *dose-dependent*. Milrinone dapat menyebabkan peningkatan kapasitansi pembuluh vena, menyebabkan penurunan preload dan bermanifestasi sebagai sakit kepala, sinkop, dan hipotensi berat. Tidak seperti takiaritmia, hipotensi yang disebabkan oleh Milrinone bersifat *dose-dependent*¹⁹.

Selain efek hemodinamik dan aritmogeniknya, milrinone juga dapat memengaruhi fungsi trombosit dan jalur inflamasi. Milrinone dapat menghambat agregasi trombosit, menekan hiperplasia neointimal terkait dengan cedera endotel, dan menekan efek proinflamasi pasca *cardiopulmonary bypass*²⁵.

Milrinone dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensititas terhadap salah satu komponennya. Milrinone relatif dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung berat atau hipertensi pulmonal berat. Pada hipertensi pulmonal berat, vasodilatasi pembuluh darah paru dapat

memperburuk V/Q mismatch dan menyebabkan hipoksemia yang memburuk^{19,26}

Milrinone umumnya dikontraindikasikan pada pasien dengan cedera ginjal akut dan penyakit ginjal stadium akhir, karena obat ini terutama mengalami ekskresi di ginjal. Oleh karena itu, Dokter harus mengurangi tingkat infus pada pasien yang menderita gangguan ginjal²⁷.

15.2.4 Studi Klinis

a. Studi Klinis Milrinone pada Gagal Jantung

Studi klinis retrospektif membandingkan penggunaan dobutamin dan milrinone pada pasien gagal jantung dekompsensi akut tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada luaran klinis kedua grup. Rawat inap kembali dalam 30 hari terjadi pada 29,5% pasien dalam kelompok dobutamin versus 17,5% pasien dalam kelompok milrinone ($P = 0,15$). Rata-rata lama rawat inap di unit perawatan intensif adalah 4,5 hari pada kelompok dobutamin versus 10 hari pada kelompok milrinone ($P < 0,01$). Semua luaran minor lainnya termasuk kematian karena berbagai sebab, gagal ginjal dalam waktu 72 jam, rawat inap kembali dalam 90 hari, dan keluaran urin dalam waktu 72 jam setelah terapi tidak berbeda signifikan secara statistik²⁸.

Namun demikian, dari hasil metaanalisis yang membandingkan milrinone dengan

dobutamin, didapatkan manfaat penggunaan milrinone secara keseluruhan yang sedikit lebih baik dibandingkan dengan dobutamin pada pasien gagal jantung akut. Dibutuhkan studi prospektif yang lebih kuat untuk mengidentifikasi manfaat konklusif dari satu inotrope dibandingkan dengan yang lain²⁹.

b. Studi Klinis Milrinone pada Syok Kardiogenik

Pada pasien dengan syok kardiogenik, tidak ditemukan perbedaan signifikan antara milrinone dan dobutamine terhadap luaran klinis utama berupa kematian di rumah sakit karena berbagai sebab, henti jantung, kebutuhan mendapatkan transplantasi jantung atau support sirkulasi mekanik, infark miokard yang tidak fatal, *transient ischemic attack* atau stroke, ataupun kebutuhan mendapatkan *renal replacement therapy*²⁴

Daftar Pustaka

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48): 3599-3726
2. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzel FR, Lyon AR, Manstein DJ, Metzger J, Papp Z, Tocchetti CG and Yilmaz MB. Treatments targeting inotropy: a position paper of the Committees on Translational Research and Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2019;40:3626-3644.
3. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G and Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2020;63:599-606.
4. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR and Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;40:1248-1258.
5. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salom JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B and Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β-blockers in SURVIVE. *European journal of heart failure.* 2009;11:304-311.

6. DesJardin JT and Teerlink JR. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2021;10:676-686.
7. Overgaard CB and Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118:1047-1056.
8. Ruffolo Jr RR. The pharmacology of dobutamine. *The American journal of the medical sciences*. 1987;294:244-248.
9. Patel RN, Arteaga RB, Mandawat MK, Thornton JW and Robinson VJ. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging. *Southern medical journal*. 2007;100:1006-14; quiz 1004.
10. Unverferth DV, Blanford M, Kates RE and Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *The American journal of medicine*. 1980;69:262-266.
11. Opie LH and Gersh BJ. *Drugs for the Heart*. 9th edition ed: Elsevier Health Sciences; 2021.
12. Bayram M, De Luca L, Massie MB and Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *The American journal of cardiology*. 2005;96:47-58.
13. Dobashi S, Watanabe I, Nakanishi R, Hisatake S, Kiuchi S, Kabuki T, Oka T, Fujii T, Ikeda T. Comparing the effects of milrinone and olprinone in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels*. 2020 Jun;35(6):776-785. [PubMed]
14. Fredholm M, Jörgensen K, Houltz E, Ricksten SE. Inotropic and lusitropic effects of Levosimendan and milrinone assessed by strain echocardiography-A randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018 Oct;62(9):1246-1254. [PubMed]
15. Ginwalla M, Tofovic DS. Current Status of Inotropes in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018 Oct;14(4):601-616. [PubMed]

16. Opie LH, Gersh BJ, Keith AA, Gotto AM, Horowitz JD, Kaplan NM, et al. Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 9th Edition
17. Wang H, Gong M, Zhou B, Dai A. Comparison of inhaled and intravenous milrinone in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve surgery. *Adv Ther.* 2009 Apr;26(4):462-8.[PubMed]
18. 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 May 3;145:e895-e1032
19. Chong LYZ, Satya K, Kim B, Berkowitz R. Milrinone Dosing and a Culture of Caution in Clinical Practice. *Cardiol Rev.* 2018 Jan/Feb;26(1):35-42. [PubMed]
20. Tariq S, Aronow WS. Use of Inotropic Agents in Treatment of Systolic Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec 04;16(12):29060-8. [PMC free article] [PubMed]
21. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991 Nov 21;325(21):1468-75.[PubMed]
22. Samiee-Zafarghandy S, Raman SR, van den Anker JN, McHutchison K, Hornik CP, Clark RH, Brian Smith P., Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Safety of milrinone use in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2015 Jan;91(1):31-5. [PMC free article] [PubMed]

23. Rodriguez-Ziccardi M, Rubio M, Lu M, Greenspan A. Ventricular tachyarrhythmia in a 78-year-old woman with essential thrombocythaemia. *BMJ Case Rep.* 2018 Feb 08;2018 [PMC free article] [PubMed]
24. Mathew R, Di Santo P, Jung R, Marbach JA. Milorinone Compared with Dobutamin in the treatment of Cardiogenik Shock. *N Engl J Med.* 2021; 385:516-525
25. Faraday N. Perioperative platelet activation and the inhibitory effect of milrinone. *Anesthesiology.* 2009 Dec;111(6):1185-6. [PubMed]
26. Mladěnka P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, Mladěnka A, Karlíčková J, Jahodář L, Vopršalová M, Varner KJ, Štěrba M., TOX-OER and CARDIOTOX Hradec Králové Researchers and Collaborators. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018 Jul;38(4):1332-1403. [PMC free article] [PubMed]
27. Gist KM, Goldstein SL, Joy MS, Vinks AA. Milrinone Dosing Issues in Critically Ill Children With Kidney Injury: A Review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016 Feb;67(2):175-81. [PubMed]
28. Kelly J, Cheng J, Malloy R, Lupi K. Comparison of Positive Inotropic Agents in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2020 May;75(5):455-459
29. Biswas S, Malik AH, Bandyopadhyay D, Gupta R, Goel A, Briassoulis A, et al. Meta-analysis Comparing the Efficacy of Dobutamin Versus Milrinone in Acute Decompensated Heart Failure.

• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •
• • • • • •

• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •
• • • •

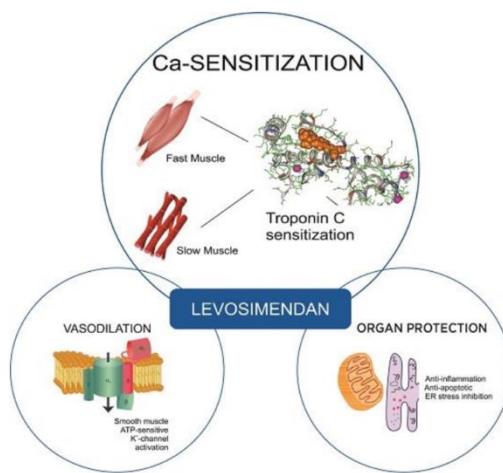
BAGIAN 16

LEVOSIMENDAN

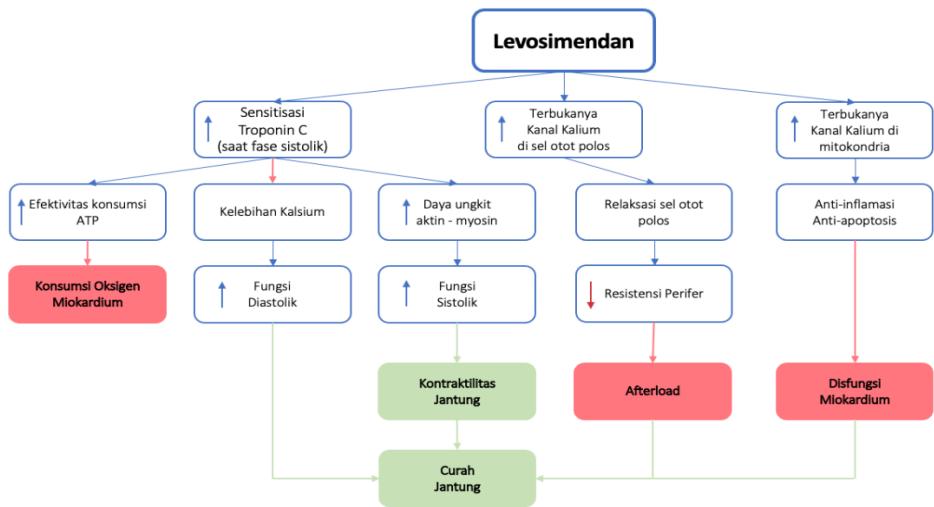
16.1 Mekanisme Kerja Levosimendan

Levosimendan adalah *calcium sensitizer* yang memiliki sifat inodilator, yaitu inotropik sekaligus vasodilator yang berguna dalam tatalaksana gagal jantung. Beberapa studi menunjukkan Levosimendan memperbaiki hemodinamik tanpa meningkatkan konsumsi oksigen jantung. Terdapat 3 mekanisme kerja dari Levosimendan yaitu: sensitasi terhadap kalsium troponin C yang meningkatkan kontraktilitas jantung, membuka kanal kalium di sel – sel otot polos yang mengakibatkan vasodilatasi, dan membuka kanal kalium di mitokondria jantung yang memberikan efek proteksi jantung. Levosimendan memiliki beberapa efek pada sistem kardiovaskular yaitu: meningkatkan kontraktilitas Jantung, mengurangi konsumsi oksigen jantung, memperbaiki fungsi *stunned miokardium*, memperbaiki fungsi diastolik, menurunkan resistensi sistemik vaskular sehingga menurunkan *afterload*, meningkatkan detak jantung dan memperpanjang QT interval, dan mengurangi sitokin proinflamasi sehingga mencegah *ventricular remodelling*.^{1,2}

Indikasi utama pemberian Levosimendan adalah pada pasien gagal jantung lanjut yang tidak berespon dengan tatalaksana konvensional. Beberapa studi lain menunjukkan Levosimendan juga memiliki efek positif terhadap luaran pada pasien dengan gagal jantung kanan, syok kardiogenik dan kardiomiopati takotsubo.³



Gambar 16. 1 Mekanisme kerja Levosimendan sebagai inotropik dan inodilator²



Gambar 16. 2 Mekanisme Levosimendan pada gagal jantung³

16.2 Farmakokinetik

Levosimendan adalah turunan *pirodazole dinitrate* yang bersifat asam lemah dan lipofilik, Karena sediaan obat ini dalam bentuk konsentrasi infus, Levosimendan harus dilarutkan dalam larutan dekstrosa 5% dan harus digunakan dalam 24 jam setelah dilarutkan.³

- Konsentrasi plasma: 97 – 98 % berikatan dengan protein plasma darah
- Waktu paruh: 1 – 1.5 jam (obat induk), 72 – 74 jam (metabolit aktif); konsentrasi stabil 4 – 8 jam
- Biotransformasi : dikonjugasikan dengan glutation di hati
- Ekskresi: Urin (sebagai cysteinylglycine and konjuga cysteine) dan tinja (sebagai N-acetylated cysteinylglycine)
- Durasi obat: bertahan selama setidaknya 7 hari setelah pemberian infus

Farmakokinetik pada populasi khusus³

- Gagal ginjal: Tidak berdampak pada gagal ginjal ringan dan sedang. Namun, eliminasi obat ini lebih lambat pada pasien dengan gagal ginjal lanjut dan pada pasien dengan hemodialisis. Oleh karena itu, Levosimendan dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal ginjal berat.
- Gagal liver: Eliminasi hasil metabolisme lebih lama pada pasien dengan gagal hati sedang dan berat. Levosimendan dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal hati berat.
- Jenis Kelamin/Ras: Tidak terdapat perbedaan farmakokinetik yang bermakna
- Anak: Sama dengan dewasa.

16.3 Jenis Sediaan, Dosis, dan Interaksi

Sediaan obat: injeksi intravena dengan sediaan 2,5 mg/ml dalam 1 vialnya (5 ml). Untuk pemakaian harus dilarutkan dengan larutan glukosa 5% (D5) sebanyak 250 ml sehingga menghasilkan konsentrasi akhir 50 µg/ml. Preparat ini harus diselesaikan pemberiannya dalam waktu kurang dari 24 jam.³

Dewasa

Dosis awal: 6 – 12 µg/kgBB selama 10 min, hanya jika tekanan sistolik awal \geq 100 mmHg.

Rumatan: 0,05 – 0,2 µg/kgBB/menit (titrasi bertahap)

Anak

Dosis awal: sama dengan dewasa

Rumatan: sama dengan dewasa

16.4 Efek Samping dan Kontraindikasi

Efek samping

Hipotensi : Sakit kepala

Aritmia : Umumnya takikardia atau ektopik

Hipokalemia : Penurunan hemoglobin dan eritrosit

Kontraindikasi

- Gangguan ginjal berat (klirens kreatinin < 30 ml/menit)
- Gangguan hati berat
- Takiaritmia; misalnya (fibrilasi atrium dengan respon ventrikel yang cepat, ventrikular takikardia berulang (menetap atau tidak menetap)
- Obstruksi LVOT (*Left Ventricular Outflow Tract*)
- Riwayat *torsade de pointes*
- Hipotensi berat

16.5 Studi Klinis

Pemberian Levosimendan menimbulkan perbaikan gejala gagal jantung secara efektif dan cepat seperti yang dilaporkan oleh *Randomised Evaluation of IV Levosimendan Efficacy* (REVIVE).⁴ Studi lain mendukung temuan tersebut dengan menunjukkan bahwa kelompok pasien yang mendapatkan Levosimendan mengalami peredaan gejala hingga 29% hanya dalam waktu 6 jam pertama setelah infus dimulai, jika dibandingkan dengan 15% pada kelompok yang mendapatkan regimen standar semata ($p=0.037$).⁵ Bahkan pada studi *The Levosimendan Infusion versus Dobutamine* (LIDO), terdapat kecenderungan respon yang lebih superior terhadap perbaikan dispnea and cepat lelah pada penderita gagal jantung lanjut yang mendapatkan obat ini jika dibandingkan dengan dobutamin, meskipun secara statistik tidak bermakna.⁶ Pada analisis retrospektif selama 180 hari dari studi tersebut, pasien gagal jantung lanjut yang mendapatkan Levosimendan juga memiliki waktu bebas rawat dari rumah sakit lebih panjang dibandingkan mereka yang diterapi dengan dobutamin (median 157 hari versus 133 hari; $p=0.027$). Hal ini kemungkinan berkaitan dengan pencapaian perbaikan hemodinamik yang lebih nyata setelah paparan Levosimendan, yaitu berupa peningkatan luaran jantung $\geq 30\%$ dan penurunan tekanan baji kapiler pulmonal $\geq 25\%$ dalam 24 jam pertama. Selain itu, pemberian Levosimendan di rumah sakit berpotensi memangkas durasi rawat inap hingga 2 hari lebih pendek daripada kelompok kontrol (7 hari versus 8.9 hari).⁵

Beberapa penelitian telah menunjukkan manfaat Levosimendan terhadap penurunan mortalitas pada kasus perburukan gagal jantung. Studi *the Randomised Study on*

Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure After an Acute Myocardial Infarction (RUSSLAN) mengindikasikan manfaat lebih besar dari pemberian Levosimendan pada pasien gagal jantung pasca infark miokard dalam penurunan kombinasi risiko kematian dan perburukan gagal jantung, baik selama pemberian infus obat ini (2% versus 6%; $p=0.033$) maupun pada 24 jam pasca infus (4% versus 9%; $p=0.044$).⁷ Hasil penelitian klinis LIDO menunjukkan angka kematian yang lebih rendah pada penderita gagal jantung lanjut dengan gejala berat dan sindrom luaran rendah yang mendapatkan Levosimendan jika dibandingkan dengan dobutamin, baik dalam 1 bulan pasca terapi (8% versus 17%, HR 0.43, $p=0.049$), maupun evaluasi retrospektif selama 180 hari (26% versus 38%, HR 0.57, $p=0.029$).⁶ Hasil berbeda didapatkan pada studi REVIVE dan SURVIVE dengan subjek penderita gagal jantung akut, dimana tidak didapatkan perbedaan bermakna perihal mortalitas dalam 3 dan 6 bulan pasca terapi diantara kedua kelompok grup.^{5,8} Namun menariknya, pada evaluasi lanjut dari studi SURVIVE, tim peneliti mengemukakan bahwa terdapat angka kematian yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang mendapatkan dobutamin pada subjek dengan gagal jantung kronik dengan dekompensasi akut (3.4% versus 5.8%; HR 0.58, $p=0.05$) dan mereka yang mengkonsumsi agen penyekat beta (1.5% versus 5.1%; HR 0.29, $p=0.01$) pada hari ke 5 pasca terapi.⁹

Meskipun sejauh ini Levosimendan telah diuji pada lebih dari 200 studi klinis dan lebih dari 30 metaanalisis, luaran klinis terutama terkait penurunan mortalitas yang didapatkan sayangnya tidak konsisten antara satu penelitian dengan yang lain. Analisis terkumpul dari suatu

metaanalisis terhadap lebih dari 6000 pasien menunjukkan indikasi yang kuat akan manfaat klinis yang positif dari penggunaan Levosimendan pada berbagai kepentingan klinis, namun sayangnya angkanya tidak bermakna secara statistik (risiko relatif 0.82; 95% CI: 0.67 – 1.01). Hal ini mungkin didasari oleh karena mayoritas penelitian yang ada saat ini berupa studi dengan jumlah subjek yang kecil. Namun sesungguhnya temuan tersebut lebih baik jika dibandingkan studi klinis penggunaan agen inotropik yang bekerja di jalur adrenergik seperti dobutamin dan milrinon untuk gagal jantung lanjut, dimana kedua obat ini justru berkaitan dengan perburukan prognosis menengah dan jangka panjang. Kontroversi lainnya perihal Levosimendan berupa tidak adanya data berupa luaran klinis jangka panjang dari penggunaan Levosimendan. Namun penelitian demikian relatif tidak mudah untuk dilakukan atau diinterpretasikan, terutama apabila penggunaan Levosimendan ditujukan bagi penderita gagal jantung lanjut dengan gejala berat yang secara alamiah memiliki angka harapan hidup yang sangat buruk tanpa inisiasi bantuan sirkulasi mekanik maupun transplantasi jantung.^{10,11,12}

Metaanalisis lain menunjukkan bahwa penggunaan Levosimendan tidak berkaitan dengan peningkatan infark miokard akut (RR 0.789, p=0.3), aritmia ventrikular (RR 0.885, p=0.5) ataupun supraventrikular (RR 1.005, p=0.9). Namun tren untuk terjadinya efek samping hipotensi dilaporkan lebih sering pada penderita yang mendapatkan Levosimendan (RR 1.389, p=0.53).¹³ Metaanalisis lain melaporkan insidensi yang lebih tinggi untuk terjadinya ekstrasistol (RR 1.88, 95% CI [1.26–2.81]) dan sakit kepala migren (RR 1.94, 95% CI [1.54–2.43]) pada penderita

gagal jantung yang mendapatkan Levosimendan.¹⁴ Selain itu, pada analisis studi *Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass (LEVO-CTS)*, penggunaan obat ini juga relatif aman untuk diberikan pasca operasi bedah jantung karena tidak berkaitan dengan peningkatan risiko perdarahan perioperatif.¹⁵

Manfaat klinis dari penggunaan Levosimendan dapat ditemukan pada berbagai skenario pasien. Terdapat beberapa studi multisenter *randomized* dan *double-blind* perihal pemberian Levosimendan secara intermiten pada kasus gagal jantung lanjut. Pada studi LION-HEART, pasien rawat jalan dengan gagal jantung lanjut yang diberikan infus intravena Levosimendan secara berkala setiap 2 minggu selama 12 minggu terbukti mendapatkan penurunan NTproBNP lebih besar dibandingkan dengan kelompok placebo.¹⁶ Konsekuensi klinis dari penurunan NTproBNP yang lebih bermakna tersebut dapat dilihat dengan penurunan angka rawat inap berulang (HR 0.25; 95% CI 0.11–0.56; $p=0.001$) dan stabilisasi kualitas hidup pasien seiring waktu ($p=0.022$). Temuan penting pada studi LAICA terhadap subjek serupa menunjukkan bahwa pemberian Levosimendan secara intermiten setiap 1 bulan selama 1 tahun berpotensi menurunkan kejadian kumulatif perburukan gagal jantung dan/ atau kematian dalam 1 bulan (5.7% versus 25.9%, $p=0.004$) dan 3 bulan pasca terapi (17.1% versus 48.1%, $p=0.001$), namun tidak pada evaluasi 6 bulan (34.2% versus 59.2%, $p=0.025$) atau 12 bulan kemudian (41.4% versus 66.6%, $p=0.022$).¹⁷ Namun hasil yang mengecewakan ditemukan pada studi LevoRep, dimana Levosimendan yang diberikan setiap 2 minggu selama 6 minggu pada penderita gagal jantung lanjut di

rawat jalan ternyata tidak memberikan manfaat klinis bermakna dalam perbaikan kapasitas fungsional maupun kualitas hidup.¹⁸ Dari semua studi klinis diatas, dapat disimpulkan pula bahwa agen inodilator ini memiliki profil keamanan yang baik untuk diberikan secara berkala di rawat jalan bagi pasien gagal jantung lanjut dengan gejala berat.^{16,17,18}

Pada kondisi dekompensasi akut dari gagal jantung, panduan terkini dari *European Society of Cardiology (ESC)* merekomendasikan Levosimendan dibandingkan dobutamin pada pasien dengan latar belakang penggunaan agen penyekat beta, dikarenakan kedua obat ini berkerja pada mekanisme yang tidak berkaitan sehingga efek inotropik Levosimendan dapat tetap efektif dalam kondisi demikian. Namun efek samping vasodilatasi yang poten dari Levosimendan seringkali membatasi penggunaannya pada kasus gagal jantung akut terutama dengan profil hipotensif atau syok kardiogenik. Manfaat potensial Levosimendan untuk kasus gagal jantung kanan terisolasi dapat dilihat dari hasil metaanalisis yang dilakukan oleh Qiu J et al. Pada populasi tersebut, Levosimendan efektif dalam meningkatkan fungsi sistolik ventrikel kanan yang digambarkan melalui pengukuran *tricuspid annular plane systolic excursion/ TAPSE* (1.53; 95% CI 0.54-2.53, $p=0.002$) dan ejeksi fraksi ventrikel kanan (3.59; 95% CI 1.21-5.98, $p=0.003$), serta penurunan tekanan sistolik arteri pulmonal (-6.15; 95% CI -9.29 – 3.02, $p=0.0001$) dan resistensi vaskular paru (-39.48; 95% CI -65.59 – 13.38, $p=0.003$).^{19,20}

Potensi positif lain dari Levosimendan berupa efek renoprotektif dengan ditandai dengan peningkatan laju filtrasi glomerulus pada kasus gagal jantung lanjut maupun

perioperatif bedah jantung. Mekanismenya diduga berasal dari efek vasodilatasi selektif pada arteriol aferen glomerulus ginjal, sehingga hal ini akan memperbaiki fungsi filtrasi glomerulus. Disamping itu, beberapa studi *randomized* lain, CHEETAH, LEVO-CTS, dan LICORN, menunjukkan kecenderungan manfaat Levosimendan untuk mencegah terjadi risiko sindrom luaran rendah dan ketergantungan dengan agen inotropik atau bantuan sirkulasi mekanik pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri yang menjalani bedah jantung sepintas (CABG).^{23,24,25} Namun sayangnya tidak ada satupun penelitian tersebut yang menunjukkan tercapainya target primer berupa mortalitas perioperatif dengan penggunaan Levosimendan.^{6,21,22}

Daftar Pustaka

1. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, Pollesello P. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel.* 2013;5(4):227-45. PMID: 24364017; PMCID: PMC3868185.
2. Pashkovetsky E, Gupta CA, Aronow WS. Use of Levosimendan in acute and advanced heart failure: short review on available real-world data. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Jun 17;15:765-772. doi: 10.2147/TCRM.S188761. PMID: 31354283; PMCID: PMC6588712.
3. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of Levosimendan. *Int J Cardiol.* 2012;159(2):82-87. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.022
4. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of Levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 2222-7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.18.2222>; PMID: 11056096
5. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of Levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1: 103–11. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2012.12.004>; PMID: 24621834
6. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan, a novel calcium sensitiser, in severe low output heart failure: results of a randomised, double-blind comparison with dobutamine (LIDO Study). *Lancet.* 2002; 360: 196–202. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09455-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09455-2); PMID: 12133653
7. Moiseyev VS, Põder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitiser, Levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a

- randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002; 23: 1422–32. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.3158>; PMID: 12208222.
8. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA.* 2007; 297: 1883–91. <https://doi.org/10.1001/jama.297.17.1883>; PMID: 17473298
 9. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11: 304–11. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn045>; PMID: 19158152.
 10. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, et al. Levosimendan metaanalyses: is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol.* 2016; 209: 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.014>; PMID: 26882190
 11. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 359–67. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2435-6>; PMID: 22160239.
 12. Nony P, Boissel JP, Lievre M, et al. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46: 191–6. <https://doi.org/10.1007/bf00192547>; PMID: 8070498
 13. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of Levosimendan on mortality and hospitalization. A metaanalysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012; 40: 634–46. <https://doi.org/10.1097>
 14. Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29: 1415–25.
 15. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. LEVO-CTS Investigators. Levosimendan in patients with left ventricular

- dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2032–42.
- 16. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of Levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1128–36. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1145>; PMID: 29405611.
 - 17. García-González MJ, Aldea Perona A, Lara Padron A, et al. Efficacy and safety of intermittent repeated Levosimendan infusions in advanced heart failure patients: the LAICA study. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6):4820-4831. doi: 10.1002/ehf2.13670.
 - 18. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of Levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:898–906. <https://doi.org/10.1002/ejhf.118>; PMID: 24920349
 - 19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48): 3599-3726
 - 20. Qiu J, Jia L, Hao Y, et al. Efficacy and safety of Levosimendan in patients with acute right heart failure: a meta-analysis. *Life Sci.* 2017; 184: 30–6. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.07.001>
 - 21. Sanfilippo F, Knight JB, Scolletta S, et al. Levosimendan for patients with severely reduced left ventricular systolic function and/or low curah jantung syndrome undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017; 21: 252. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1849-0>

22. Putzu A, Clivio S, Belletti A, et al. Perioperative Levosimendan in cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 2018; 251: 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.077>
23. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017. 376 (21): 2021-31.
24. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017. 376 (21): 2032-42.
25. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. Effect of Levosimendan on low curah jantung syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: The LICORN randomized clinical trial. *JAMA.* 2017. 318 (6): 548-