



Bunga Rampai Gagal Jantung dan Kardiometabolik

A Deeper Dive into Heart Failure Care:

Do Not Stray from The Path

Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik

Bunga Rampai Gagal Jantung dan Kardiometabolik
A Deeper Dive Into Heart Failure Care:
Do Not Stray from The Path

Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik
Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

**A Deeper Dive into Heart Failure Care:
Do Not Stray from The Path**

ISBN:



2023

Hak Cipta

© Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik - Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular
Indonesia

Editorial Board:

Prof. Dr. Bambang Budi Siswanto, dr., SpJP(K), FIHA
dr. Siti Elkana Nauli, SpJP(K), FIHA, FHFA
dr. Rarsari Surarso, SpJP(K), FHFA
Dr. Habibie Arifianto, dr., SpJP(K), MKes, FIHA
dr. Paskariatne Probo Dewi, SpJP(K), FIHA

Kontributor:

dr. Agnes Dinar Putrinarita, SpJP, FIHA
dr. Andika Rizki Lubis, SpJP, FIHA
dr. Anggia Chairuddin Lubis, SpJP(K), FIHA
dr. Anggoro Budi Hartopo, PhD, SpPD, SpJP(K), FIHA
Dr. Amiliana Mardiani Susanto, dr., SpJP(K), FIHA
dr. Dian Yaniarti Hasanah, SpJP, FIHA
Dr. Habibie Arifianto, dr., SpJP(K), FIHA
dr. Hari Sakti Muliawan, PhD, SpJP, FIHA
dr. Hawani Sasmaya Prameswari, SpJP(K), FIHA, FHFA
dr. I Nyoman Wiryawan, SpJP(K), FIHA, FAsCC
dr. Irma Maghfirah, SpJP, FIHA
dr. Irnizarifka, SpJP(K), FIHA, FHFA, FAsCC, FAPSC
Prof. Dr. Ketut Suastika, dr., SpPD-KEMD, FINASIM
dr. Lita Dwi Suryani, SpJP(K), FIHA
dr. Leonardo Paskah Suciadi, SpJP(K), FIHA, FHFA
dr. Paskariatne Probo Dewi, SpJP(K), FIHA
dr. Putri Handayani, SpJP, FIHA
dr. Silfi Puline Sirait, SpJP, FIHA
dr. Sunu Budhi Raharjo, PhD, SpJP(K), FIHA
dr. Triwedya Indradewi, SpJP(K), FIHA
dr. Vebiona Kartika Prima Putri, SpJP, FIHA, FHFA
dr. Wahyu Aditya Soedarsono, SPJP(K), FIHA
dr. Yogi Puji Rahmawan, SpJP, FIHA
dr. Yuke Sarastri, SpJP, FIHA

Kata Sambutan

Gagal jantung merupakan suatu kondisi akhir dari perjalanan berbagai macam penyakit kardiovaskular dan beberapa penyakit metabolik. Seiring meningkatnya angka kesintasan berbagai macam penyakit kardiovaskular, angka gagal jantung juga semakin meningkat, dan hal ini menyebabkan peningkatan beban ekonomi bagi pelayanan kesehatan di Indonesia. Buku Bunga Rampai Gagal Jantung dan Kardiometabolik ini merupakan seri buku yang berisi rangkuman informasi-informasi terbaru mengenai penyakit gagal jantung dan kardiometabolik yang disusun oleh Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Kardiometabolik, Pengurus Pusat Persatuan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia sebagai usaha untuk turut serta menurunkan angka gagal jantung di Indonesia.

Buku Bunga Rampai ini disusun sebagai bahan bacaan dalam mengikuti pertemuan ilmiah Gagal Jantung dan Penyakit Kardiometabolik ke tiga di Indonesia. Semoga buku ini dapat memberikan sumbangsih bagi para dokter, paramedis dan mahasiswa kedokteran untuk dapat menyamakan langkah guna memperbaiki luaran klinis pasien dengan gagal jantung. Selamat membaca!

I Nyoman Wiryawan, MD, FIHA, FAPSC

Chairman of the Organizing Committee The 3rd Indonesian Heart Failure and Kardiometabolic Disease Meeting

Daftar Isi

ENCOUNTERING HEART FAILURE PATIENTS WITH FRAILTY	7
<i>Putri Handayani</i>	
GAGAL JANTUNG DAN PENYAKIT GAGAL GINJAL LANJUT	13
<i>Agnes Dinar Putrinarita</i>	
TATALAKSANA GAGAL JANTUNG PADA SINDROMA KORONER KRONIS.....	25
<i>Irma Maghfirah</i>	
BAGAIMANA PENERAPAN REKOMENDASI TERKINI: TERAPI DIABETES MELLITUS TIPE 2 PADA GAGAL JANTUNG	31
<i>Ketut Suastika</i>	
PHYSICAL EXERCISE IN HEART FAILURE	38
<i>I Nyoman Wiryawan</i>	
SHIFTING THE PARADIGM FROM THRESHOLD TO TARGET HEART RATE: A KEY PLAYER FOR OPTIMAL HEART FAILURE MANAGEMENT	52
<i>Lita Dwi Suryani</i>	
PRACTICAL INSIGHTS TO TAILORED THERAPIES IN HIGH HEART RATE HF PATIENTS AT DISCHARGE.....	56
<i>Irnizarifka</i>	
FOUNDATIONAL THERAPY IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: MAXIMIZING PATIENT BENEFITS IN CLINICAL PRACTICE	60
<i>Anggoro Budi Hartopo</i>	
REVEALING THE EVIDENCE-BASED MANAGEMENT OF ACUTE HEART FAILURE.....	64
<i>Triwedya Indra Dewi</i>	
OPTIMIZING HFREF TREATMENT : FROM SPRINT TO MARATHON	71
<i>Paskariatne Probo Dewi</i>	
MASALAH TAK TERJAWAB PADA KONGESTI RESIDUAL : BAGAIMANA BIOMARKER BISA MEMBANTU?	81
<i>Dian Yaniarti Hasanah</i>	
MANFAAT AQUARETIC PADA PASIEN GAGAL JANTUNG AKUT DAN PENYAKIT GINJAL KRONIS.....	84
<i>Yogi Puji Rachmawan</i>	
WHEN EJECTION FRACTION RECOVERS, WHAT'S NEXT?.....	87
<i>Habibie Arifianto</i>	
CARDIAC REVERSE REMODELLING: THE LEARNING CURVE IN REAL CASE SCENARIO.....	91
<i>Amiliana M Soesanto</i>	
HOW ELECTRICAL DYSSYNCHRONY WORSENS HEART FAILURE	96
<i>Anggia Chairuddin Lubis</i>	

THE RISE OF DEVICES IN HEART FAILURE: HYPE OR HOPE (KEMAJUAN TERAPI DEVICES PADA GAGAL JANTUNG: SEBUAH HARAPAN ATAU ANGAN-ANGAN?)	101
<i>Sunu Budhi Raharjo</i>	
HIPERTENSI PULMONAL AKIBAT TROMBOEMBOLI	103
<i>Hary Sakti Muliawan</i>	
PERAN PENYEKAT BETA SELEKTIF DALAM MANAJEMEN GAGAL JANTUNG	108
<i>Wahyu Aditya Soedarsono</i>	
UNDERSTANDING THYROID DYSFUNCTION IN HEART FAILURE: AN OVERLOOKED FEATURE	115
<i>Leonardo Paskah Suciadi</i>	
HYPERTENSION IN PREGNANCY: TREATMENT BEYOND BLOOD PRESSURE.....	119
<i>Hawani Sasmaya Prameswari</i>	
DELIVERING THE NEW ADVANCES IN TREATMENT OF HEART FAILURE	127
<i>Silfi Pauline Sirait</i>	

ENCOUNTERING HEART FAILURE PATIENTS WITH FRAILTY

Putri Handayani, dr., SpJP

RSUD Padang Pariaman

Email: putripeha@gmail.com

ABSTRAK

Kerentanan (*frailty*) adalah suatu sindrom klinis kompleks terkait penuaan dan penyakit kronis, akibat kerusakan berbagai organ, yang mengakibatkan cadangan fisiologis menurun dan mudah terpapar stresor. Hampir 79% pasien dengan gagal jantung merupakan pasien yang rentan dan 6 kali lebih lemah daripada populasi umum. Penatalaksanaan gagal jantung pada pasien rentan merupakan hal yang menantang dikarenakan adanya profil risiko-manfaat yang kurang menguntungkan pada pasien ini, seperti interaksi obat dan efek samping obat-obatan gagal jantung. Hal ini menyebabkan resistensi klinis dalam memulai, uptitrasi dosis, dan bahkan mungkin terjadi penghentian pengobatan. Untuk itu perlu penanganan khusus berdasarkan profil klinis pasien yang rentan agar dapat memberikan hasil dan manfaat yang optimal dalam perawatan gagal jantung berkelanjutan.

Kata Kunci : gagal jantung, kerentanan, tatalaksana

PENDAHULUAN

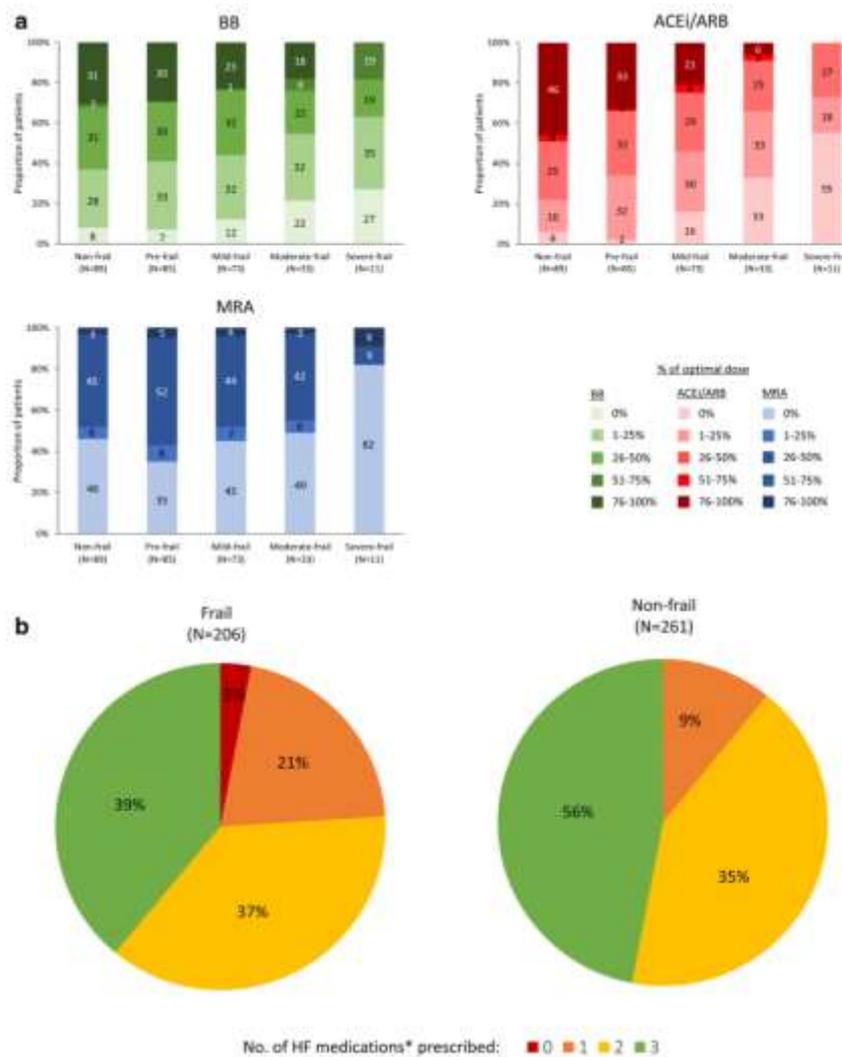
Gagal jantung merupakan suatu pandemi global, yang prevalensinya semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia karena angka kelangsungan hidup yang lebih baik akibat diagnosis gagal jantung yang lebih awal dan tatalaksana yang komprehensif.¹ Pasien gagal jantung yang lanjut usia, sering ditandai dengan status rentan disebabkan beberapa komorbiditas dan gangguan kapasitas fungsional.^{2,3} Kerentanan ditandai dengan gangguan homeostatis beberapa sistem fisiologis, disertai dengan kelemahan terhadap stresor endogen dan eksogen. Ketidakseimbangan antara keadaan anabolik dan katabolik pada gagal jantung dapat mempercepat perkembangan kerentanan. Pasien gagal jantung 6 kali lebih lemah daripada populasi umum dan individu yang rentan memiliki risiko tinggi terjadinya gagal jantung.⁴

Penatalaksanaan gagal jantung pada pasien rentan merupakan hal yang menantang dikarenakan adanya profil risiko-manfaat yang kurang menguntungkan pada pasien ini, seperti interaksi obat dan efek samping obat-obatan gagal jantung. Hal ini menyebabkan resistensi klinis dalam memulai, uptitrasi dosis, dan bahkan mungkin terjadi penghentian pengobatan.⁴ Sehingga pasien gagal

jantung dengan kerentanan tidak banyak mendapat efek menguntungkan dari obat-obat 4 pilar terapi gagal jantung yang memiliki tujuan untuk penurunan mortalitas, penurunan gejala, morbiditas dan hospitalisasi, serta perbaikan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.^{4,5,6}

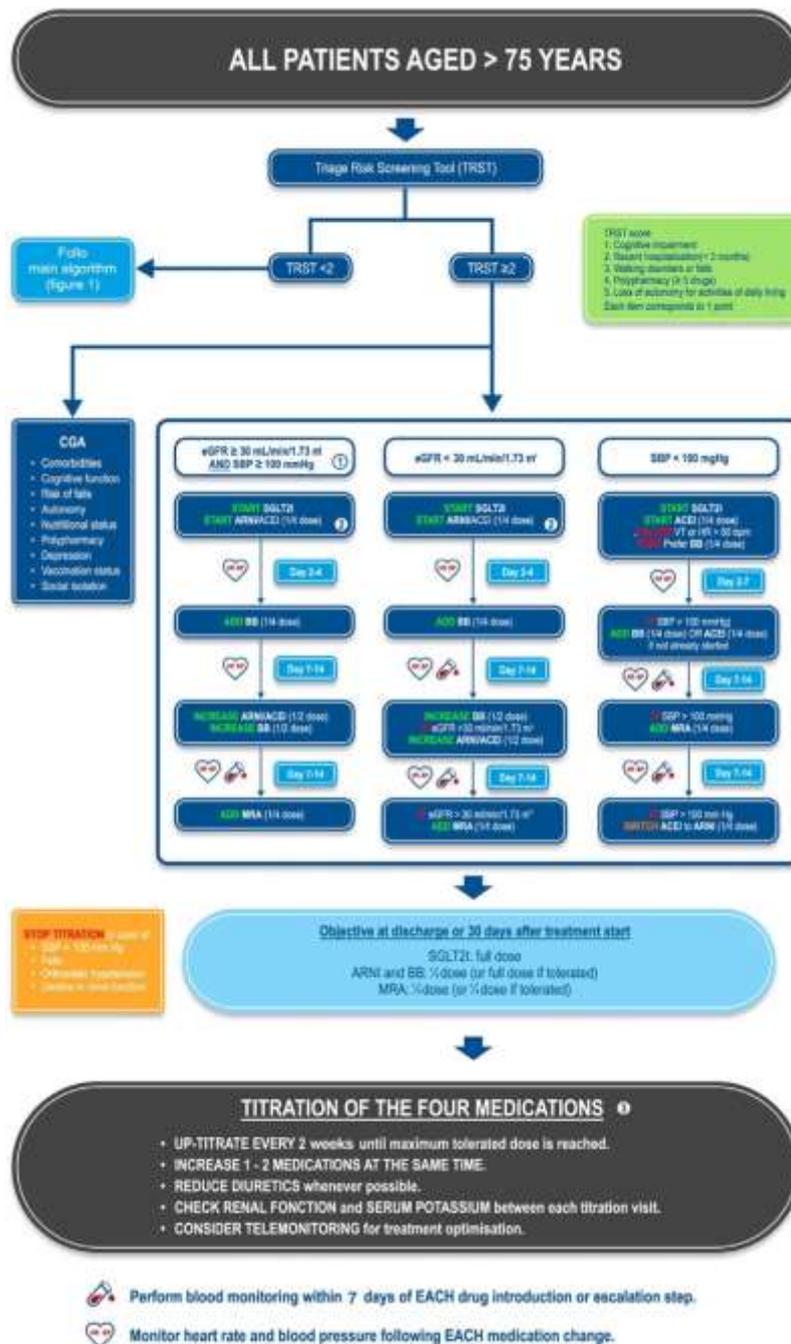
Profil pengobatan pasien gagal jantung dengan kerentanan

Pedoman terapi dari ESC/HFA merekomendasikan *Guideline Directed Medical Therapy* (GDMT) dengan penghambat enzim pengubah angiotensin (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*, ACEI) atau penghambat reseptor angiotensin (*Angiotensin Receptor Blocker*, ARB), atau Penghambat neprilysin dan reseptor angiotensin (*Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor*, ARNI), Penyekat beta, MRA (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist*) dan penghambat SGLT2 (*Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor*, SGLT2i) tanpa memandang usia pada pasien gagal jantung dengan fungsi fraksi ejeksi rendah (HFrEF).^{3,7} Berdasarkan studi yang dilakukan Sze S, dkk, pasien yang rentan kecil kemungkinan mendapatkan terapi GDMT dibandingkan dengan pasien yang tidak rentan (gambar 1b). Selain itu, pasien rentan yang mendapatkan GDMT, kemungkinan besar mendapatkan dosis yang suboptimal (gambar 1a).⁷



Gambar 1a. Obat GDMT pada HFrEF berdasarkan kategori kerentanan. Angka-angka dalam bar mewakili persentase pasien pada rentang dosis yang berbeda dari obat CHF di setiap kategori kelemahan. Gambar 1b. Jumlah obat GDMT yang diberikan pada pasien HFrEF berdasarkan status kerentanan⁷

Alasan terjadinya hal ini, termasuk kemungkinan lebih banyak efek samping atau intoleransi yang lebih besar terhadap obat, adanya komorbiditas, seperti gangguan ginjal yang semakin sering terjadi seiring dengan meningkatnya derajat kerentanan.^{3,7}



Gambar 2. Algoritma terapi gagal jantung pada pasien > 75 tahun. 1. Pasien dengan eGFR 30-40 ml/min/1.73m² harus dipantau secara ketat; terutama terhadap kadar kalium pada kelompok ini; 2. ARNI lebih dipilih dibandingkan ACEI karena golongan ARNI akan memungkinkan optimalisasi terapi lebih cepat. Namun, golongan ACEI dapat digunakan sebagai alternatif, terutama jika terdapat kontraindikasi penggunaan ARNI; 3. Titrasi tidak bersifat mutlak, dan harus dilakukan penilaian berkala terhadap pemberian terapi dengan memperhatikan status kesehatan umum pasien pada setiap kunjungan *follow-up*. Meskipun dalam *follow-up* didapatkan perbaikan fraksi ejeksi, pemberian GDMT harus tetap dilanjutkan.⁸

Optimalisasi terapi HFrEF pada pasien rentan

Pada pasien yang rentan, harus dilakukan pencegahan primer dan optimalisasi GDMT (Tabel 1).⁸ Penilaian kerentanan dilakukan dengan menggunakan skala kerentanan yang tervalidasi. Saat ini yang direkomendasikan adalah menggunakan TRST (Triage Risk Screening Tool) yang mengevaluasi 5 hal yaitu: *cognitive impairment*, kemampuan berjalan, jenis dan jumlah obat yang sedang dikonsumsi (≥ 5 obat), riwayat rawatan di rumah sakit dalam 3 bulan terakhir, dan tidak mandiri dalam menjalankan kehidupan sehari-hari. Masing-masingnya bernilai 1 jika terdapat jawaban ya. Pasien dengan skor ≥ 2 dianggap rentan dan diperlakukan lebih konservatif. Pada pasien ini, uptitrasi pengobatan dilakukan secara bertahap dibandingkan dengan pengobatan gagal jantung pada umumnya.⁹

Pada masing-masing obat GDMT dosis dapat dimulai dari $\frac{1}{4}$ dosis penuh, kecuali golongan SGLT2i, yang dapat diberikan langsung dosis penuh. Interval pemberian dosis harus diperpanjang hingga 1 hingga 2 minggu antara setiap perubahan obat dan dosis ditingkatkan secara bertahap dari $\frac{1}{4}$ dosis (gambar 2). Dosis akhir semua obat akan lebih sering berada di bawah target GDMT, selain dari SGLT2i. Meskipun demikian, titrasi ke dosis yang dapat ditoleransi secara maksimal pada orang tua harus diupayakan bila memungkinkan.⁹

Tabel 1. Pencegahan primer dan optimalisasi GDMT pada pasien rentan⁸

	Pencegahan	Tatalaksana
HFrEF HFpEF	<ul style="list-style-type: none">• Tatalaksana faktor risiko kardiovaskuler: hipertensi, diabetes, fibrilasi atrial	<ul style="list-style-type: none">• optimal GDMT• terapi resinkronasi jika dibutuhkan• manajemen diuretic yang optimal sesuai komorbiditas• olahraga 2-3 x/minggu
Komorbid dan polifarmasi	<ul style="list-style-type: none">• Dosis pengobatan sesuai dengan fungsi filtrasi ginjal• Usahakan menggunakan obat tunggal untuk mengoabati 2/lebih penyakit	<ul style="list-style-type: none">• Nilai berkala komorbid termasuk defisiensi besi• Nilai berkala pengobatan farmakologis
Sarcopenia	<ul style="list-style-type: none">• Olahraga rutin sesuai kapasitas pasien	<ul style="list-style-type: none">• Program Latihan; aerobik, kekuatan dan keseimbangan 2-3x/minggu• Kombinasi program nutrisi dan olahraga
Malnutrisi	<ul style="list-style-type: none">• Monitor berat badan• Asupan protein: 1-1,2	<ul style="list-style-type: none">• Input energi: 30-40kcal/kg/hari• Asupan protein: 1,2-1,5

	g/kg/hari <ul style="list-style-type: none"> •Olahraga rutin sesuai kapasitas pasien 	g/kg/hari <ul style="list-style-type: none"> •Suplemen nutrisi oral •Olahraga rutin sesuai kapasitas pasien
Fungsi fisik dan risiko jatuh	<ul style="list-style-type: none"> • Deteksi hipotensi ortostatik • Minum air yang cukup •Olahraga rutin sesuai kapasitas pasien 	<ul style="list-style-type: none"> • Identifikasi dan atasi faktor risiko serta presipitasinya •Suplementasi vitamin D • Program Latihan; aerobik, kekuatan, fleksibilitas, dan keseimbangan 2-3x/minggu
Depresi	<ul style="list-style-type: none"> •Hindari isolasi sosial 	<ul style="list-style-type: none"> •Gunakan obat antidepresi jika perlu •Psikoterapi
Gangguan kognitif	<ul style="list-style-type: none"> •Atasi penyakit kronis seperti hipertensi atau fibrilasi atrial untuk mencegah penurunan kognitif •Partisipasi sosial 	<ul style="list-style-type: none"> •Pengobatan khusus untuk penyakit kronis •Dukungan social •Stimulasi kognitif
Vaksinasi	<ul style="list-style-type: none"> •Influenza, pneumococcal, SARS-COV2 	

Kesimpulan

Optimalisasi tatalaksana gagal jantung pada pasien rentan memiliki tantangan tersendiri. Tatalaksana tepat sesuai GDMT dapat membantu meningkatkan kualitas hidup dan memiliki dampak yang besar terhadap prognosis gagal jantung pada pasien yang rentan. Pendekatan holistik dan berpusat pada pasien diperlukan untuk mengatasi berbagai kebutuhan perawatan kesehatan pasien dengan gagal jantung terutama pada mereka yang hidup dengan kerentanan.

Daftar Pustaka

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GM, Coats AJ. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular research*. 2022;118(17):3272-87.
2. Vitale C, Spoletini I, Rosano GM. Frailty in heart failure: implications for management. *Cardiac failure review*. 2018;4(2):104.
3. Seo WW, Park JJ, Park HA, Cho HJ, Lee HY, Kim KH, et al. Guideline-directed medical therapy in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study. *BMJ open*. 2020;10(2):e030514.
4. Butt JH, Dewan P, Jhund PS, Anand IS, Atar D, Ge J, et al. Sacubitril/valsartan and frailty in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(12):1130-43.
5. Fonarow GC, Greene SJ. Rapid and Intensive Guideline-Directed Medical Therapy for Heart Failure: Strong Impact Across Ejection Fraction Spectrum. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(22):2145-8.

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. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1).
7. Sze S, Pellicori P, Zhang J, Weston J, Squire IB, Clark AL. Effect of frailty on treatment, hospitalisation and death in patients with chronic heart failure. *Clinical Research in Cardiology*. 2021:1-0.
8. Boureau AS, Annweiler C, Belmin J, Bouleti C, Chacornac M, Chuzeville M, et al. Practical management of frailty in older patients with heart failure: Statement from a panel of multidisciplinary experts on behalf the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology and on behalf French Society of Geriatrics and Gerontology. *ESC Heart Failure*. 2022;9(6):4053-63.
9. Girerd N, Leclercq C, Hanon O, Bayés-Genís A, Januzzi JL, Damy T, et al. Optimisation of treatments for heart failure with reduced ejection fraction in routine practice: a position statement from a panel of experts. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2023.

GAGAL JANTUNG DAN PENYAKIT GAGAL GINJAL LANJUT

Agnes Dinar Putrinarita, dr., SpJP, FIHA

RSJ Prof. dr. Soerojo, Magelang

ABSTRACT

Advanced kidney disease and heart failure can manifest as a different entity or have bidirectional connection. Advance kidney disease can surppress cardiac function thus leading to heart failure and likewise.

It's known as cardiorenal syndrome where both organs, kidney and heart, affect each other. The treatment for advance kidney disease with reduced ejection fraction heart failure is challenging since there's disturbance in drugs clearance and some drugs might induce more side effect for the other illness. This causes clinician's resistance in starting, increasing the dose and even causing a tendency to stop these drugs, so that reduced ejection heart failure patients with these comorbidities do not get many beneficial effects from the 4 pillars of heart failure therapy.

Keywords: heart failure, advanced kidney disease, treatment

ABSTRAK

Penyakit gagal ginjal lanjut dan gagal jantung dapat memiliki manifestasi sebagai entitas yang berbeda atau memiliki koneksi yang bersifat dua arah. Penyakit gagal ginjal lanjut dapat mempengaruhi fungsi jantung sehingga menyebabkan gagal jantung dan keadaan yang sama juga dapat terjadi sebaliknya. Penatalaksanaan gagal ginjal lanjut dengan gagal jantung fraksi ejeksi menurun merupakan hal yang menantang dikarenakan gangguan eliminasi obat dan beberapa obat dapat memicu efek samping terhadap penyakit tersebut. Hal ini menyebabkan resistensi klinisi dalam memulai, uptitrasi dosis dan bahkan menyebabkan kecenderungan untuk memberhentikan obat – obat tersebut, sehingga pasien gagal jantung fraksi ejeksi menurun dengan komorbid tersebut tidak banyak mendapatkan efek menguntungkan dari obat – obat 4 pilar terapi gagal jantung.

Kata kunci: gagal jantung, gagal ginjal lanjut, tatalaksana

PENDAHULUAN

Kejadian gagal jantung dan gagal ginjal memiliki prevalensi yang tinggi baik secara global maupun di Indonesia.^{1,2} Prevalensi gagal ginjal kronik secara global sebesar 11 hingga 13% dengan mayoritas pasien berada pada derajat 3.¹ Penelitian oleh Damman et al. memperlihatkan pasien gagal jantung hampir 50% memiliki gagal ginjal.³ Hal ini juga ditemukan oleh McAlister et al. dimana setengah pasien gagal jantung memiliki estimasi laju filtrasi ginjal (LFG) 60 ml/menit/1.73 m².⁴ Penurunan fungsi ginjal dengan laju filtrasi < 60 mL/menit/1.73 m² ditemukan pada 18/1.000 orang setiap tahunnya.⁵

Organ jantung dan ginjal memiliki fungsi yang saling berhubungan yaitu mempertahankan homeostasis tubuh dan menjaga tekanan darah tetap normal. Keduanya memiliki hubungan yang kompleks dan saling mempengaruhi satu sama lain. Kerusakan fungsi ginjal dan terganggunya pengeluaran air dan garam akan mengakibatkan peningkatan *preload* dan *afterload* jantung.⁵ Keadaan tersebut dapat mengakibatkan jantung tidak bisa bekerja secara maksimal sehingga penurunan kerja jantung mengakibatkan curah jantung menurun. Penurunan ini mengakibatkan jumlah cairan yang difiltrasi ginjal menurun dan

menyebabkan gagal ginjal. Akan tetapi, berbagai faktor lain juga dapat mengakibatkan kegagalan fungsi ginjal yaitu diabetes, hipertensi, atau penyakit iskemik ginjal.^{5,6}

Sedangkan penurunan fungsi ginjal merupakan hal yang mempengaruhi prognosis gagal jantung.² Gagal ginjal sendiri lebih banyak ditemukan pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang tetap. Sedangkan prognosis paling buruk dari pasien gagal ginjal yang juga menderita gagal jantung memiliki karakteristik fraksi ejeksi yang berkurang atau sedikit berkurang.⁷

Tatalaksana pasien gagal jantung yang memiliki gagal ginjal lanjut memerlukan perhatian yang khusus. Hal ini dikarenakan kerja obat dapat memperburuk gangguan fungsi ginjal. Secara umum, obat oral akan mengalami pengurangan efektivitas pada gangguan fungsi ginjal sehingga membutuhkan penyesuaian dosis.⁶ Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas lebih lanjut mengenai hubungan gagal jantung dan gagal ginjal lanjut maupun tatalaksana yang tepat untuk dilakukan pada pasien dengan kedua kondisi tersebut. Tatalaksana yang dimaksud tidak hanya dari segi farmakologi saja tetapi ikut melibatkan tatalaksana non-farmakologi.

DEFINISI GAGAL GINJAL LANJUT

Penyakit gagal ginjal yang telah berlangsung selama lebih dari tiga bulan maka dapat diklasifikasikan sebagai penyakit ginjal kronik (PGK). Gagal ginjal lanjut merupakan penurunan fungsi ginjal yang meliputi derajat 4 dan 5 PGK. Definisi PGK sendiri merupakan kelainan fungsi atau struktur ginjal dengan jangka waktu lebih dari tiga bulan. Kelainan fungsi yang dimaksud pada PGK dapat terlihat dari peningkatan ekskresi albumin (≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) sebesar <60 ml/menit/1.73 m² atau keduanya. Terdapat beberapa klasifikasi PGK yaitu berdasarkan penyebabnya, laju filtrasi glomerulus, dan kadar albumin.⁸

DEFINISI GAGAL JANTUNG

Gagal jantung merupakan keadaan dimana terjadi abnormalitas baik dari fungsi maupun struktur jantung yang menyebabkan tekanan intrakardiak meningkat dan curah jantung menurun. Gagal jantung sendiri dapat memiliki berbagai macam manifestasi klinis. Berdasarkan fraksi ejeksi dari ventrikel kiri, gagal jantung dapat digolongkan menjadi persisten yaitu diatas 50%, sedikit berkurang dengan fraksi ejeksi 41 – 49%, dan penurunan fraksi ejeksi $< 40\%$. Sedangkan disfungsi dari ventrikel kanan juga menyebabkan gagal jantung dengan manifestasi klinis yang sedikit berbeda.^{2,5}

PATOFISIOLOGI GAGAL GINJAL LANJUT DAN GAGAL JANTUNG

Keberadaan gagal jantung dan gagal ginjal lanjut dapat merupakan komorbid penyakit yang terjadi bersamaan pada seorang penderita.⁶ Patofisiologi gagal ginjal kronik dipengaruhi oleh faktor yang mendasarinya. Keadaan gagal ginjal sendiri memiliki faktor risiko seperti diabetes mellitus (DM), hipertensi, dan kebiasaan merokok. Sekitar 30% - 50% pasien dengan gagal ginjal diketahui memiliki diabetes. Sedangkan penyebab gagal ginjal akut yang banyak terjadi di wilayah Asia dan Afrika adalah

glomerulonephritis dan diikuti oleh ideopatik. Seiring berjalannya waktu, faktor risiko tersebut akan mengakibatkan kerusakan struktural berupa hipertrofi dan penurunan fungsi nefron. Keadaan jaras Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) yang teraktivasi dalam waktu yang panjang juga menyebabkan penurunan fungsi ginjal.⁹

Gagal ginjal lanjut dan gagal jantung bisa saja terjadi akibat komplikasi dari salah satu penyakit tersebut. Penderita gagal jantung umumnya mengalami penurunan fungsi ginjal yang dapat dilihat dari laju filtrasi glomerulus. Berdasarkan penelitian, gagal jantung kanan memiliki risiko yang lebih besar untuk menyebabkan gagal ginjal lanjut. Keadaan peningkatan volume darah yang ada di vena karena penurunan curah jantung menyebabkan fungsi ginjal tidak optimal. Kondisi gangguan pada fungsi ginjal dan jantung dapat mempengaruhi satu sama lain yang dikenal dengan sindrom kardiorenal.^{2,6}

Secara definitif, sindrom kardiorenal merupakan kondisi akut maupun kronik pada jantung atau ginjal yang dapat mempengaruhi organ satu sama lain baik secara akut dan kronik. Sindrom kardiorenal dibagi menjadi lima tipe. Sindrom kardiorenal tipe I terjadi saat ada penurunan fungsi jantung secara mendadak yang berakibat pada penurunan fungsi ginjal mendadak. Tipe I merupakan yang paling banyak ditemukan. Saat pasien mengalami penumpukan cairan karena fungsi jantung untuk memompa darah berkurang, peningkatan vena terjadi yang kemudian akan mempengaruhi arteriola eferen ginjal. Fungsi filtrasi glomerulus menjadi berkurang oleh hal ini dan menyebabkan kerusakan ginjal. Penumpukan cairan di abdomen akan meningkatkan tekanan abdominal dan kemudian memperparah kerusakan ginjal dikarenakan akan terjadinya aktivasi jaras RAAS, saraf simpatik, dan agen pro-inflamasi. Sedangkan tipe II sindrom kardiorenal terjadi saat gangguan jantung kronik mengakibatkan fungsi ginjal berkurang perlahan. Pada tahap III terjadi penurunan bermakna fungsi renal yang mengakibatkan fungsi jantung juga terganggu dalam waktu singkat. Sedangkan pada sindrom kardiorenal tahap IV diketahui bahwa penyakit jantung timbul perlahan yang diakibatkan oleh gagal ginjal kronik. Pada tipe III dan IV, sindrom kardiorenal sangat dipengaruhi oleh kelebihan cairan yang terjadi akibat penurunan fungsi ginjal, keadaan ketidakseimbangan metabolik seperti asidosis, dan perubahan neurohormonal. Pada tahap IV, CKD menyebabkan cairan yang berlebih baik pada intravaskular maupun ekstrasvaskular. Hal ini dapat diketahui dari tanda-tanda seperti peningkatan JVP dan edema yang dapat memiliki manifestasi di seluruh tubuh maupun hanya di beberapa bagian tubuh saja seperti asites maupun edema pulmonal. Volume intravaskular yang meningkat menyebabkan *preload* jantung meningkat. Peningkatan kerja jantung tersebut menyebabkan kompensasi berupa remodeling jantung. Apabila remodeling berlangsung terus-menerus akan menyebabkan hipertrofi ventrikel sehingga terjadi keadaan gagal jantung karena gangguan fungsi sistolik maupun diastolik.¹⁰ Sindrom kardiorenal tipe V memiliki penyebab yang didasari penyakit lain seperti sepsis, autoimmune, diabetes mellitus, serta sirosis hepatic. Penyakit sistemik tersebut menyebabkan gangguan baik pada ginjal maupun jantung.^{6,10}

MANAJEMEN PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN GAGAL GINJAL LANJUT

Pada pasien gagal jantung dengan gagal ginjal akut memerlukan perhatian yang lebih. Pemberian obat seperti *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-I) yang merupakan tatalaksana utama pada pasien gagal jantung. Akan tetapi, penggunaannya berubah pada pasien dengan gagal ginjal lanjut karena obat tersebut tidak dapat mensupresi jaras RAAS secara optimal.¹¹

Tatalaksana Non-farmakologi

Terdapat beberapa tindakan non-farmakologi yang dapat dilakukan pada kasus gagal jantung yang disertai gagal ginjal akut yaitu perubahan diet, latihan fisik, asupan cairan.^{2,6} Nutrisi yang sesuai penting dalam pengelolaan gagal ginjal dan gagal jantung. Pada gagal ginjal, kalori yang direkomendasikan sebesar 35 kalori/kgBB/hari untuk pasien kurang dari 60 tahun. Sedangkan pasien \geq 60 tahun dilakukan pengurangan kalori yaitu 30 – 35 kalori/kgBB/hari. Restriksi protein pada pasien yang belum menjadi hemodialisa berbeda dengan pasca hemodialisa. Selain itu, baik pasien gagal ginjal dan gagal jantung direkomendasikan mengurangi asupan natrium $<$ 2 gram dalam satu hari atau setara dengan 5 gram garam NaCl. Aktivitas fisik direkomendasikan pada seluruh pasien gagal jantung dan gagal ginjal yang stabil. Rekomendasi yang diberikan adalah olahraga aerobik intensitas ringan sedang sebanyak 5 kali dalam seminggu dengan durasi 30 menit. Apabila pasien mengalami obesitas, pengurangan berat badan merupakan salah satu bagian dari tatalaksana.^{2,8}

Selain itu, zat besi diketahui dapat diberikan pada pasien gagal jantung dan gagal ginjal. Hal ini berkaitan dengan kejadian anemia yang sering ditemukan pada gagal ginjal dan gagal jantung. Pada gagal ginjal lanjut, pemberian zat besi secara oral diberikan pada anemia defisiensi besi. Selanjutnya, status anemia defisiensi besi tersebut akan dicek setelah 3 bulan. Apabila hasil memperlihatkan kadar saturasi transferrin $<$ 20% dan serum feritin $<$ 100 ng/ml pada pasien yang tidak menjalani hemodialysis dan $<$ 200 ng/ml untuk pasien hemodialisis, maka pemberian besi oral direkomendasikan pada pasien. Apabila kadar besi tidak kunjung terkoreksi setelah 3 bulan maka pemberian terapi besi parenteral diberikan terutama pada pasien yang menjalani hemodialisa.¹²

Pemberian multivitamin seperti vitamin B12 dan asam folat dapat diberikan pada pasien dengan gagal ginjal kronis dikarenakan terdapat peningkatan homosistein. Seharusnya, homosistein memiliki nilai normal tetapi saat terjadi ketidakseimbangan kedua zat tersebut akibat fungsi ginjal yang terganggu menyebabkan peningkatan homosistein yang mengakibatkan faktor risiko penyakit kardiovaskular meningkat.¹³

Terapi pengganti ginjal dapat direkomendasikan kepada pasien CKD stadium V (GFR $<$ 15 mL/menit/1,73 m²). Terapi tersebut mencakup terapi ultrafiltrasi pada hemodialisis, peritoneal dialisis, maupun transplantasi ginjal.⁸

Penggunaan alat seperti *cardiac resynchronization therapy* (CRT) and *implantable cardioverter-defibrillator* (ICD) dapat dilakukan pada pasien dengan gagal jantung. ICD sendiri merupakan tatalaksana baku emas untuk mencegah aritmia henti jantung mendadak. Aritmia ventrikular sendiri merupakan salah satu hal yang menyebabkan kematian. Apabila pasien memiliki gagal jantung bersamaan dengan gagal ginjal lanjut maka perlu diperhatikan beberapa faktor yang menentukan validitas dari alat tersebut seperti umur, infeksi sistemik, maupun progresi gagal ginjal.⁵ Penelitian Tang et al. memperlihatkan penggunaan CRT dan ICD mengurangi mortalitas dan hospitalisasi gagal jantung. Subjek pada penelitian tersebut lebih dari setengahnya memiliki LFG <60 mL/1.73 m².¹⁴ Akan tetapi, penelitian Jukema et al. memperlihatkan bahwa mortalitas tetap tinggi pada pasien dialisis yang menggunakan ICD-CRT. Selain itu, terdapat risiko infeksi pasca-implantasi yang cukup signifikan terutama dalam satu tahun pertama setelah implan. Risiko ini meningkat apabila pasien memiliki DM dan sudah terinfeksi sebelumnya.¹⁵

Tatalaksana Farmakologi

Manajemen gagal jantung yang disertai dengan gagal ginjal lanjut meliputi manajemen volume sekaligus mengurangi komplikasi sindrom kardiorrenal dengan diuretik, pemberian nitrat untuk manajemen vaskular, inotropik untuk kontraktilitas miokard, dan adenosine monofosfat siklik untuk meningkatkan perfusi.⁵ *Guidelines* yang direkomendasikan di Eropa untuk standar pengobatan gagal jantung kronik meliputi 4 obat yang terdiri dari RAAS inhibitor (ACE Inhibitor sebagai pilihan utama), beta *blocker*, reseptor antagonis mineralokortikoid, dan *sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor*.¹⁶ Penggunaan diuretik juga diindikasikan pada pasien gagal jantung. Pemberian obat-obatan tersebut pada pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi diketahui mengurangi mortalitas sebesar 61% pada sebuah meta-analisis.¹⁷ Akan tetapi PGK merupakan salah satu komorbid yang menurunkan harapan hidup pasien gagal jantung. Perhimpunan Kardiologi Indonesia (PERKI) menerapkan tiga pilar terapi utama yaitu ACE-I, penyekat beta, dan ineraloreseptor antagonis (MRA) pasien jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri tidak lebih dari 40%.²

a. Diuretik

Diuretik terdiri dari *loop* diuretik, tiazid, dan *potassium sparing* diuretik. *Loop* diuretik merupakan diuretik yang paling kuat dan dapat digunakan sendiri atau bersamaan dengan diuretik tipe lain. Obat *loop* diuretik meliputi furosemid, torsemid, dan bumetanide. Pemberian diuretik dapat dilakukan secara bolus intravena atau infus kontinu. Dosis pemberian diuretik sendiri dapat ditentukan dari LFG. Pemberian furosemid dapat dilakukan dengan dosis awal 40 mg bolus yang diikuti oleh 10 mg/jam apabila eliminasi kreatinin antara 25 – 75 mL/menit. Dosis bolus dapat ditingkatkan sebesar 80 mg hingga 160 mg dalam beberapa kali pemberian sebagai dosis maksimum. Pada pasien dengan gagal ginjal, kondisi asidosis metabolik akan menyulitkan kerja furosemid karena kompetisi dengan asam organik dalam hal berikatan dengan protein transporter. Pemberian thiazide dapat membantu kejadian resistensi diuretik pada pasien

sindrom kardiorrenal. Hidroklorotiazid (HCT), metolazon, dan indapamid merupakan contoh golongan thiazide. Pengeluaran natrium yang diikuti air di tubulus distal merupakan cara kerja thiazid. Metolazon merupakan thiazid yang paling sering digunakan bersamaan dengan *loop diuretic*. Thiazid kurang efektif ketika eliminasi kreatinin < 23 mL/menit. Sedangkan, *potassium sparing diuretics* memiliki fungsi menahan kalium. Apabila eliminasi kreatinin < 30 mL/menit akan memicu retensi kalium sehingga pemberian diuretik jenis ini akan memperparah kondisi hiperkalemia. Ultrafiltrasi pada hemodialisis dapat berguna pada kasus yang resisten. Akan tetapi, beberapa studi memperlihatkan pemberian diuretik lebih baik dibandingkan ultrafiltrasi untuk mengontrol gejala dan penurunan kadar kreatinin.^{5,18}

b. Inotropik

Pemberian inotropik dapat diberikan terhadap kasus yang refrakter untuk meningkatkan fungsi kardiak dan menurunkan kongesti vena. Akan tetapi pemberian obat ini pada pasien sindrom kardiorrenal belum memiliki hasil yang konklusif. Berdasarkan hasil meta-analisis, levosimendan merupakan satunya-satunya inotropik yang dapat meningkatkan *survival* pasien. Penggunaan dobutamin dapat menyebabkan kerusakan sel miokard secara permanen. Sedangkan levosimendan memberikan efek protektif terhadap miokardium. Pemberian levosimendan tidak diperkuat saat diberikan beta *blocker* secara bersamaan.^{6,19}

c. ACE Inhibitor (ACE-I)/ARB

ACE Inhibitor merupakan obat yang bekerja dengan menghambat *angiotensin converting enzyme* yang seharusnya mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II diketahui mempengaruhi vasokonstriksi, peningkatan sintesis aldosteron dan vasopresin, peningkatan respon kardiovaskular. ACE-I sendiri merupakan pilihan utama dalam gagal jantung dikarenakan obat ini dapat mencegah *remodeling* ventrikel, tidak mengganggu *cardiac output* serta laju nadi, dan tidak ada aktivitas simpatik. ACE Inhibitor diketahui dapat mengurangi mortalitas secara keseluruhan.

Pemberian ACE-I dilakukan pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri tidak lebih dari 40% dan pasien dengan gejala atau tanda gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri > 40%. Kontraindikasi ACE-I meliputi kehamilan, ibu laktasi, stenosis arteri renalis bilateral, riwayat angioedema, serta hiperkalemia berat.^{2,11}

Interaksi obat diketahui dapat terjadi pada penggunaan ACE-I, berupa:¹¹

- Penurunan bioavailabilitas ACE-I dengan pemberian Antasida dan NSAID
- Penggunaan ACE-I menyebabkan konsentrasi digoksin dan litium meningkat
- Peningkatan risiko hiperkalemia saat ACE-I dikonsumsi bersamaan dengan *potassium sparing diuretics* atau suplementasi kalium

Reseptor angiotensin memiliki lokasi paling banyak di eferen yang menyebabkan konstriksi akan terjadi di arteriol eferen. Ketika pemberian ACEi dan ARB pada orang gagal ginjal, jumlah angiotensin akan mengalami penurunan drastis sehingga terjadi vasodilatasi di bagian eferen. Vasodilatasi eferen kemudian

menyebabkan LFG turun reversibel, sehingga serum kreatinin akan meningkat secara progresif. Selain itu, ACEi juga tidak dapat digunakan kondisi hiperkalemia ($K > 5.5$ mEq/L).

Pemberian ACE-I sendiri dilakukan dengan cara tirasi dan kenaikan dapat dilakukan setiap 2-4 minggu. Pemeriksaan fungsi ginjal dilakukan secara berkala. Apabila terdapat kenaikan kadar ureum atau kreatinin yang signifikan, maka dapat dilakukan penurunan dosis atau penggantian obat golongan lain sebagai alternatif.²

Mekanisme kerja ARB adalah dengan menyebabkan vasodilatasi glomerulus eferen dengan cara menghambat reseptor angiotensin II sehingga dapat menurunkan fraksi filtrasi, menjaga aliran darah ginjal/ *renal blood flow*, dan menyebabkan penurunan reversibel pada LFG.

ACE-I memiliki bukti yang lebih meyakinkan dalam mengurangi kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan pengobatan ARB dimana interval kepercayaan pada ARB menyentuh angka 1 pada populasi CKD stadium 3. Untuk CKD stadium 4, tidak ada bukti bahwa pemberian ACE-I dapat merugikan.²⁰ Hal ini disebabkan oleh karena data tentang pemberian ACE-I dan ARB pada populasi tersebut sangatlah terbatas namun data mungkin menunjukkan kecenderungan manfaat yang lebih besar dalam mengurangi kematian kardiovaskular dan menurunkan rehospitalisasi akibat gagal jantung. Pada populasi pasien CKD stadium 5 dengan gagal jantung fraksi ejeksi rendah, pemberian ARB dan ACE-I tidak ada informasi mengenai hal tersebut, namun

pada pasien yang telah menjalani dialisis, pemberian ACEi tergolong aman.^{2,6}

d. Penyekat beta / Beta blocker

Telah diketahui secara luas bahwa *beta blocker* memiliki manfaat kardioprotektif. Beta bloker telah terbukti efektif dan direkomendasikan secara luas untuk pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah, pasien pasca miokard infark, hipertensi dan aritmia.

Obat ini bekerja dengan menghambat reseptor beta-1 yang menyebabkan penurunan laju nadi dan kontraktilitas miokard yang akan mengakibatkan penurunan curah jantung. Selain itu, akan menghambat sekresi renin di ginjal sehingga produksi angiotensin II menurun. Beta *blocker* sendiri terdiri dari golongan kardioselektif (asebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol) dan non-selektif (alprenolol, karteolol, nadolol, oksprenolol, propranolol, timolol, karvedilol, labetalol).¹¹

Pemberian beta *blocker* sendiri telah diketahui berdasarkan berbagai RCT daam hal memperbaiki kelas NYHA dan fraksi ejeksi ventrikel kiri, mengurangi gejala, menurunkan hospitalisasi, dan memperpanjang *survival*. Pemberian metoprolol, bisoprolol, dan karvedilol diketahui mengurangi mortalitas pada gagal jantung. Berdasarkan meta-analisis, beta *blocker* mengurangi risiko mortalitas total dan kardiovaskular dibandingkan plasebo. Akan tetapi, hal ini dibatasi oleh retensi cairan yang dapat mempersulit manajemen gagal jantung. Toleransi terhadap seluruh nilai LFG ditemukan pada MERIT-HF.

Pada pasien gagal jantung dengan ejection fraksi < 50% dan irama sinus, jika dibandingkan dengan plasebo, beta *blocker* dapat mengurangi mortalitas tanpa ada penurunan fungsi ginjal. Pada penelitian MERIT-HF, metoprolol dapat digunakan untuk mengurangi kematian dan rehospitalisasi gagal jantung pada semua subgrup LFG < 45, 45-60, dan > 60 mL/menit/1.73 m².²¹ Meta analisis dari COPERNICUS dan CAPRICORN menunjukkan bahwa carvedilol dapat ditoleransi pada pasien dengan dan tanpa CKD, tanpa ada efek samping serius pada populasi pasien CKD. Carvedilol juga mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien kardiomopati dilatasi yang dilakukan dialisis.²¹

Meskipun pada umumnya banyak studi tidak memasukkan populasi pasien dialisis, namun penggunaan beta *blocker* banyak digunakan pada pasien dialisis, karena beta bloker dapat menjaga fluktuasi simpatetik, termasuk denyut jantung terkait dengan prosedur dialisis. RCT pada pasien DCM yang dilakukan dialisis, dan ditemukan bahwa carvedilol dapat menurunkan volume ventrikel kiri, dapat meningkatkan ejection fraksi ventrikel kiri, dan dapat menurunkan mortalitas dan admisi rumah sakit setelah dilakukan follow up 2 tahun. Meskipun belum ada rekomendasi yang jelas, namun tampaknya semakin banyak bukti menunjukkan bahwa carvedilol bukan pilihan ideal untuk pasien dialisis oleh karena carvedilol merupakan beta *blocker* non selektif dan memiliki risiko hipotensi intradialisis.²¹

Meskipun tidak ada yang pasti dalam hal perbaikan luaran klinis, namun beta bloker merupakan obat yang aman diberikan sampai pada CKD lanjut. Hal ini juga bertujuan untuk mengurangi potensi aritmia.²²

e. Antagonis reseptor mineralokortikoid (MRA)

Pemberian MRA yang disertai dengan *ACE inhibitor*/ARB, akan menekan jaras RAAS lebih jauh serta memiliki manfaat kardiorrenal dalam jangka panjang. Penurunan mortalitas dan kejadian kardiovaskular dengan ejection fraksi yang menurun ditemukan dalam studi RALES dan EPHEBUS.⁶ Pemberian MRA dilakukan pada setiap pasien dengan gagal jantung fraksi ejection menurun dengan CKD stadium 1 sampai 3 B.¹⁹ Untuk selain CKD stadium 3B, sedikit sekali bukti ilmiah mengenai MRA. Saat inisiasi dan uptitrasi terapi MRA pada pasien dengan LFG sedikit lebih rendah harus dilakukan pemantauan ketat fungsi ginjal dan kalium. Fokus pemantauan selama inisiasi/ uptitrasi adalah kadar kalium dan LFG. Penting untuk disadari bahwa perburukan fungsi ginjal dapat terjadi tanpa hiperkalemia, dan sebaliknya juga bisa. Dalam kondisi peningkatan serum kreatinin pada *worsening renal failure*, efek menguntungkan terapi MRA tetap ada meskipun terjadi hiperkalemia.

f. SGLT2-inhibitor (SGLT2i)

SGLT2i bekerja dengan cara menyebabkan vasokonstriksi arterioral aferen dan potensi vasodilatasi eferen yang disebabkan karena aktivasi *feedback* tubuloglomerulus sebagai akibat dari banyaknya natrium yang melewati makula densa. Sampai saat ini telah diketahui luas bahwa SGLT2i merupakan golongan obat baru gagal jantung yang menunjukkan efikasi dan tingkat keamanan yang baik dengan hasil luaran klinis yang baik, baik pada gagal jantung fraksi ejection menurun maupun terjaga. Dari uji Emperor-Reduced dan DAPA-HF

memberikan bukti yang mendukung bahwa SGLT2i aman digunakan pada semua pasien dengan gagal jantung terlepas dari ejeksi fraksinya dengan laju filtrasi glomerulus yang rendah sampai 20 ml/menit per 1.73 ml/m². Dapaglifozin dalam uji DAPA-CKD dikatakan dapat mengurangi risiko terjadinya gagal ginjal stadium akhir (*end stage*) sampai hampir 30%. Meskipun bukti terkait dengan ginjal masih belum banyak pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus, namun dapat diberikan pada pasien ini sampai pasien jatuh ke tahap dialisis.²³

KESIMPULAN

Gagal jantung dan gagal ginjal kronik dapat menjadi komorbid atau menjadi penyebab satu sama lain yang dikenal sebagai sindrom kardiorrenal dan hal ini dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk di seluruh spektrum LFG. Tatalaksana pasien gagal jantung dan gagal ginjal kronik memerlukan perhatian yang lebih dikarenakan penurunan fungsi ginjal. Tatalaksana non-farmakologi meliputi perubahan diet, latihan fisik, asupan cairan, asupan zat besi, asam folat, vitamin B12 terapi pengganti ginjal, dan alat seperti CRT dan ICD. Tatalaksana farmakologi meliputi diuretik, inotropik, dan terapi 4 pilar yaitu ACE-I/ARB/ARNI, beta *blocker*, MRA dan SGLT2i yang secara signifikan mengurangi kematian dan rehospitalisasi. Pemberian ACE-I atau ARB dapat diberikan pada pasien gagal ginjal lanjut dengan melakukan penyesuaian dosis dan pemeriksaan fungsi ginjal secara berkala serta memperhatikan kondisi hiperkalemia. Pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi menurun dengan CKD lanjut, penggunaan beta bloker dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah, termasuk dalam proteksi terhadap aritmia. MRA dan SGLT2i dapat diberikan bersamaan dengan ACE-I/ARB dalam tatalaksana pada sindrom kardiorrenal dan dapat menurunkan mortalitas pasien gagal jantung. Selama ini belum ada studi khusus yang menyelidiki efek pengobatan pada LFG yang lebih rendah dari 30 mL/min/m² dan keamanannya harus dipastikan dalam periode pengamatan yang panjang. Sebaliknya, mitos palsu tentang pemberian dosis target yang tidak memadai atau menghentikan terapi untuk menghindari penyakit ginjal stadium akhir menghasilkan penggunaan yang lebih rendah dengan dampak signifikan pada prognosis HF. Oleh karena itu, dalam pemakaian terapi – terapi tersebut membutuhkan pemantauan laboratorium yang spesifik dan sering.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
2. Hersunarti N, Siswanto BB, Erwinato, Nauli SE, Lubis AC, Wiryawan N, et al. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. *Perhimpun Dr Spes Kardiovask Indones*. 2020;2:73–81.
3. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O’Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455–69.
4. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction impact of the new chronic kidney disease-epidemiology collaboration group formula. *Circ*

- Hear Fail. 2012;5(3):309–14.
5. Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1–14.
 6. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation.* 2019. 840-878 p.
 7. Löfman I, Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Lund LH, Jernberg T. Incidence of, Associations With and Prognostic Impact of Worsening Renal Function in Heart Failure With Different Ejection Fraction Categories. *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1575–83.
 8. Garabed E, Norbert L, Wheeler D, Eckardt K, Jadoul M, Winkelmayr W, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(55):S1–127.
 9. Wilson S, Mone P, Jankauskas SS, Gambardella J, Santulli G. Chronic kidney disease: Definition, updated epidemiology, staging, and mechanisms of increased cardiovascular risk. *J Clin Hypertens.* 2021;23(4):831–4.
 10. Hadjiphilippou S. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. *J R Soc Med.* 2016;109(1):12–7.
 11. Katzung B TA. *Basic Clinical Pharmacology.* 14th Ed. New York: Mc. Graw Education; 2018. 283-4 p.
 12. Suhardjono, Lubis RH, Lydia A, Widodo, Bakri S, Widana IGR et al. Konsensus Manajemen Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik. Vol. 2, Perhimpunan Nefrologi Indonesia. 2011. 12
 13. Long Y, Nie J. Homocysteine in Renal Injury. *Kidney Dis.* 2016;2(2):80–7.
 14. Tang WHW, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart.* 2010;96(4):255–60.
 15. Wouter Jukema J, Timal RJ, Rotmans JI, Hensen LCR, Buiten MS, De Bie MK, et al. Prophylactic Use of Implantable Cardioverter-Defibrillators in the Prevention of Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients: The Prospective, Randomized, Controlled ICD2 Trial. *Circulation.* 2019;139(23):2628–38.
 16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726.
 17. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail.* 2022;10(2):73–84.
 18. Takahama H, Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: Potential therapeutic targets. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2017;313(4):715–21.
 19. Chen WC, Lin MH, Chen CL, Lai YC, Chen CY, Lin YC, et al. Comprehensive comparison of the effect of inotropes on cardiorenal syndrome in patients with advanced heart failure: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2021;10(18).
 20. Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2022;145(9):693-712.
 21. Hundemer GL, Sood MM, Canney M. β -blockers in hemodialysis: simple questions, complicated answers. *Clin Kidney J.* 2020;14(3):731-734.
 22. Fu EL, Uijl A, Dekker FW, Lund LH, Savarese G, Carrero JJ. Association Between β -Blocker Use and Mortality/Morbidity in Patients With Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circ Heart Fail.*

2020;13(11):e007180.

23. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZI. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep.* 2022 May 5;7(7):1463-1476.

TATALAKSANA GAGAL JANTUNG PADA SINDROMA KORONER KRONIS

Irma Maghfirah, dr., SpJP

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Universitas Airlangga

irma.maghfirah@fk.unair.ac.id

ABSTRAK

Salah satu penyebab utama gagal jantung adalah sindroma koroner kronis. Tatalaksana pada pasien yang menderita keduanya lebih kompleks bila dibandingkan dengan pasien gagal jantung tanpa penyakit jantung koroner. Hal ini dikarenakan beberapa pertimbangan, tidak hanya terkait pemberian terapi yang mencakup terapi gagal jantung dan koroner, namun juga pertimbangan revaskularisasi.

Kata kunci: sindroma koroner kronis, gagal jantung, tatalaksana

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab tersering gagal jantung (*heart failure/HF*), baik di negara maju maupun negara berkembang.^{1,2} Gagal jantung yang terjadi pada penyakit jantung koroner tidak hanya disebabkan oleh infark pada miokard yang terjadi saat sindroma koroner akut, tetapi juga oleh remodeling ventrikel kiri atau iskemia kronis yang berat. Sebagian besar pasien PJK mengalami penurunan fraksi ejeksi (<40%), meskipun pasien dengan sindroma koroner kronis (*chronic coronary syndrome/CCS*) juga dapat mengalami gagal jantung simtomatik dan fraksi ejeksi normal ($\geq 50\%$).³ Pada pasien HF dengan CCS, tujuan terapi adalah untuk meningkatkan harapan hidup beserta kualitas hidup, hingga mengurangi risiko komplikasi akut kardiak (seperti infark miokard) dan komplikasi nonkardiak (misalnya, penyakit ginjal kronis).

ISI NASKAH

Prinsip Tatalaksana Gagal Jantung pada Sindroma Koroner Kronis

Tatalaksana gagal jantung pada sindroma koroner kronis meliputi beberapa hal di bawah ini:

- Pengelolaan gejala – Pasien gagal jantung dengan sindroma koroner kronis memerlukan pengelolaan gejala angina, kongesti, dan *dyspnea*. Namun, pendekatan pengelolaan angina pada pasien dengan gagal jantung berbeda dengan pengelolaan pasien dengan PJK tanpa gagal jantung. Pada pasien dengan gagal jantung, angina sering berespons terhadap pengobatan gagal jantung, dan demikian pula, gagal jantung dapat berespons terhadap pengobatan koroner.

- Pengobatan sindroma koroner kronis – Pada pasien gagal jantung, sindroma koroner kronis terkait PJK obstruktif merupakan penyebab kardiomiopati yang berpotensi reversibel, oleh karenanya, penanganannya harus menjadi prioritas. Evaluasi terkait revaskularisasi pada pasien tersebut memerlukan penilaian detail. Hal ini untuk menentukan risiko dan manfaat dari beberapa pilihan terapi, seperti dengan operasi sintas arteri koroner (*coronary artery bypass graft/CABG*), intervensi koroner perkutan (*percutaneous coronary intervention/PCI*), atau terapi medis lanjutan tanpa revaskularisasi.
- Terapi jangka panjang untuk PJK dan disfungsi ventrikel – Pasien dengan gagal jantung harus menerima terapi pencegahan guna mengurangi risiko terjadinya infark miokard akut dan memperlambat progresivitas PJK. Selain itu, pasien dengan gagal jantung harus mendapat terapi optimal untuk disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung itu sendiri.
- Terapi khusus untuk komplikasi – Pada pasien dengan gagal jantung, adanya PJK dapat mengubah penatalaksanaan kondisi seperti fibrilasi atrium dan takikardia ventrikel. Selain itu, pasien HF dapat mengalami komplikasi unik yang memerlukan penanganan khusus (misalnya, aneurisma LV, regurgitasi mitral iskemik).

Tatalaksana Medikamentosa

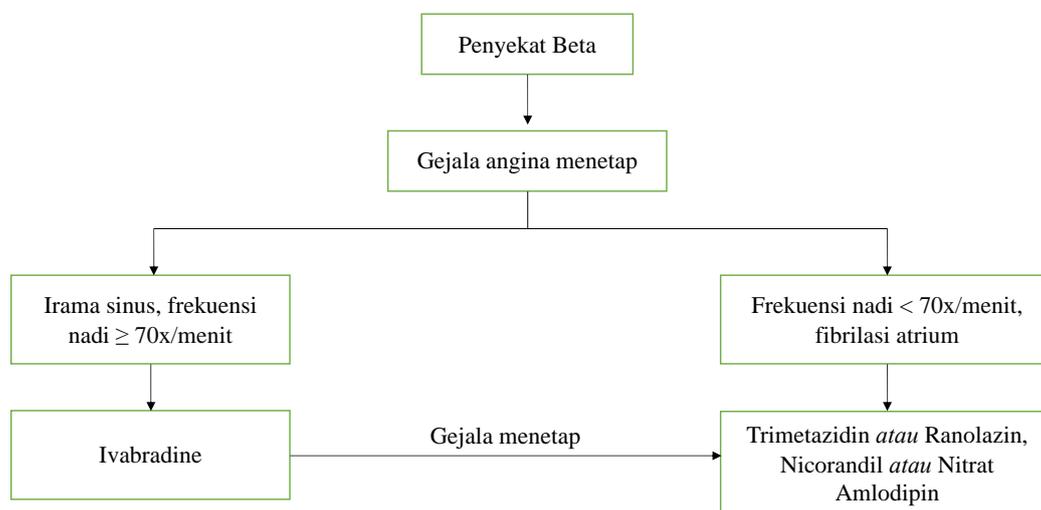
Tatalaksana medikamentosa pada pasien gagal jantung dengan sindroma koroner kronis mencakup terapi *GDMT* untuk mengatasi gagal jantung serta mengatasi angina. Hal ini bertujuan untuk memperlambat progresivitas penyakit jantung koroner dan mengurangi resiko sindrom koroner akut.

Tatalaksana angina

Penyekat beta adalah terapi pilihan pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun dan sindroma koroner kronis.^{4,5} Hal ini dikarenakan selain efek antianginal yang dimiliki, penyekat beta juga memiliki efek menurunkan angka mortalitas dan hospitalisasi pada kelompok pasien tersebut. Pasien dengan CCS dan gagal jantung fraksi ejeksi menurun yang dapat mentolerir hipotensi, harus menjalani optimalisasi awal terapi penyekat beta sebelum menambahkan agen anti angina lain seperti penyekat kanal kalsium, ataupun ranolazin.

Pada pasien dengan keluhan angina yang menetap, serta irama sinus dengan frekuensi nadi diatas 70x/menit, ivabradin harus dipertimbangkan sebagai alternatif penyekat beta atau sebagai terapi anti angina tambahan. Sedangkan pasien yang memiliki kontraindikasi terhadap penyekat beta, ivabradine merupakan pilihan utama.⁶

Obat anti angina lainnya (misalnya amlodipin, ranolazin, dan nitrat oral atau transdermal) cukup efektif untuk mengobati gejala, meskipun belum terdapat banyak penelitian terkait efeknya pada kelompok pasien tersebut. Pada pasien dengan sindroma koroner kronis dan gagal jantung fraksi ejeksi menurun yang sudah mendapat penyekat beta, trimetazidine diyakini memiliki efek lain, seperti peningkatan fungsi ventrikel kiri dan kapasitas latihan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa Trimetazidine dan agen anti-angina lainnya dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gagal jantung dan angina yang masih bergejala meskipun telah mendapat penyekat beta dan/atau ivabradine.^{4,5} Nitrat kerja pendek harus digunakan dengan hati-hati pada pasien gagal jantung karena dapat menyebabkan hipotensi. Algoritma penggunaan agen anti angina pada gagal jantung fraksi ejeksi menurun tampak pada gambar 1.



Gambar 1. Pilihan anti angina pada gagal jantung⁴

Pada pasien dengan hipertensi residual meskipun titrasi obat HF ke dosis tertinggi yang dapat ditoleransi atau optimal, dihydropyridines generasi kedua (amlodipine, felodipine) dapat digunakan untuk mengurangi tekanan darah dan mengobati angina. Agen ini biasanya dimulai dengan dosis terendah dan ditingkatkan sesuai toleransi dan sesuai kebutuhan untuk meredakan gejala angina.

Penyekat kanal kalsium non-dihidropiridin (misalnya, diltiazem dan verapamil) memiliki efek inotropik negatif dan tidak boleh digunakan pada pasien dengan gagal jantung fraksi ejeksi <40%.⁴

Hipotensi pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun dapat menyebabkan suatu angina. Dan ini menandakan adanya iskemia yang luas atau suatu gagal jantung lanjut yang membutuhkan evaluasi lengkap sebelum fokus menerapi gejala. Pada pasien tersebut bila telah

terkonfirmasi bahwa angina yang dirasakan adalah suatu angina stabil, dapat dipertimbangkan untuk pemberian ranolazine yang memiliki tidak memiliki efek atau hanya efek minimal terhadap tekanan darah.

Sementara itu, pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal, penggunaan penyekat beta, nitrat kerja panjang, penyekat kanal kalsium, ivabradin, ranolazin, trimetazidin, nicorandil dan kombinasinya dapat dipertimbangkan untuk mengurangi angina.⁴

Pertimbangan Revaskularisasi

Penelitian terkait manfaat revaskularisasi pada pasien gagal jantung dengan CCS masih terbatas. Akan tetapi, seluruh pasien tersebut harus menjalani evaluasi terkait perlu tidaknya dilakukan revaskularisasi. Kombinasi terapi medis yang optimal dan revaskularisasi memiliki potensi untuk meningkatkan harapan hidup pasien gagal jantung meskipun terdapat peningkatan risiko yang berhubungan dengan revaskularisasi.

Pada pasien dengan gagal jantung yang menerima terapi GDMT optimal, revaskularisasi arteri koroner berpotensi memperbaiki serta memperlambat efek iskemia pada miokardium (misalnya, gejala disfungsi LV) dan mencegah terjadinya infark miokard. Namun, revaskularisasi dapat kurang bermanfaat pada *advanced HF*, kondisi komorbid lanjut (misalnya penyakit ginjal), penyakit koroner difus, atau cedera miokard yang ireversibel. Dengan demikian, dibutuhkan evaluasi menyeluruh guna menentukan risiko dan manfaat dari tindakan revaskularisasi serta bila nantinya diputuskan untuk memilih terapi medis lanjutan tanpa revaskularisasi.^{7,8}

Pemeriksaan klinis sebagai tahap awal sangatlah krusial. Hal ini meliputi anamnesis yang tepat, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, elektrokardiografi, pencitraan, serta angiografi koroner. Temuan dari penilaian klinis digunakan untuk menentukan risiko revaskularisasi dan khususnya risiko *CABG*.⁵

Modalitas pencitraan seperti ekokardiografi, tes viabilitas maupun *stress imaging* sangatlah penting. *Stress imaging* dapat membantu menentukan penyebab gejala atau untuk mengidentifikasi daerah miokardium di mana revaskularisasi mungkin bermanfaat (yaitu, daerah dengan tingkat keparahan dan luas iskemia yang signifikan). Modalitas *stress imaging* dapat bermanfaat terutama pada pasien dengan PJK kompleks untuk menentukan apakah ada iskemia yang signifikan dalam distribusi koroner yang dapat dilakukan revaskularisasi, atau pada pasien yang memiliki risiko *CABG* (atau, lebih jarang, *PCI*) sangat tinggi.^{4,5}

Penilaian estimasi resiko operasi juga penting. Hal ini dikarenakan, pasien gagal jantung dengan CCS sering kali memiliki komorbid lain yang meningkatkan resiko *CABG*. Hal ini tentu mempengaruhi pilihan revaskularisasi secara langsung. Unsur yang dinilai adalah kondisi klinis umum pasien dan skor untuk stratifikasi resiko secara keseluruhan seperti STS Score atau Euro Score-2.⁷

Pilihan *CABG*, *PCI*, atau tanpa revaskularisasi harus ditentukan dengan menggunakan pendekatan pada masing-masing pasien. Hal ini dilakukan dengan menilai risiko dan manfaat dari setiap strategi revaskularisasi. Semua pasien dengan gagal jantung dengan *CCS* harus dievaluasi oleh tim interdisipliner (yaitu, tim jantung) untuk menentukan risiko relatif dan manfaat revaskularisasi dan alternatif revaskularisasi, seperti terapi medis tanpa revaskularisasi, transplantasi jantung, atau dukungan peredaran darah mekanik. Idealnya, evaluasi revaskularisasi harus dilakukan setelah optimalisasi terapi *HFrEF* pasien lainnya (misalnya, diuretik, terapi neurohormonal).

Revaskularisasi koroner pada *HFrEF* dan *CCS* dapat dipertimbangkan pada pasien dengan angina menetap, meskipun sudah mendapat terapi *GDMT* dan anti angina yang adekuat, dimana anatomi koroner masih memungkinkan untuk dilakukan revaskularisasi.

CABG seharusnya dipertimbangkan sebagai pilihan revaskularisasi yang utama pada pasien dengan *multivessel disease* atau diabetes mellitus. Namun, *PCI* dapat menjadi alternatif *CABG* sesuai keputusan *Heart Team* dengan mempertimbangkan anatomi koroner, komorbid serta resiko operasi.⁸

Kesimpulan

Tatalaksana pasien gagal jantung yang disertai adanya suatu sindroma koroner kronis mencakup beberapa hal. Pemberian terapi gagal jantung, terapi koroner, serta anti angina yang adekuat sangatlah penting, Pada kelompok pasien yang sudah mendapat terapi adekuat namun masih bergejala, dapat dipertimbangkan untuk melakukan revaskularisasi. Untuk ini, diperlukan evaluasi komprehensif guna menentukan risiko dan manfaat dari tindakan revaskularisasi, serta pemilihan jenis revaskularisasi.

Daftar Pustaka

1. Reyes EB, Ha J-W, Firdaus I, Ghazi AM, Phrommintikul A, Sim D, et al. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *International Journal of Cardiology* 2016;223:163–7.
2. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:368–378.

3. John JE, Claggett B, Skali H, Solomon SD, Cunningham JW, Matsushita K, et al. Coronary artery disease and heart failure with preserved Ejection Fraction: The aric study. *Journal of the American Heart Association* 2022;11.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
6. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
7. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Background, Design Considerations, and Model Development. *Ann Thorac Surg* 2018; 105:1411.
8. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e18.

BAGAIMANA PENERAPAN REKOMENDASI TERKINI: TERAPI DIABETES MELLITUS TIPE 2 PADA GAGAL JANTUNG

Prof. DR. Ketut Suastika, dr., SpPD-KEMD, FINASIM

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana-RSUP Prof. IGNG Ngoerah, Denpasar

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kronik dan katarstropik, dimana dapat berdampak terhadap kesehatan dan kematian, masalah sosial, dan memerlukan pembiayaan yang tinggi untuk merawatnya. Prevalensinya terus meningkat hampir di semua negara di dunia, sehingga menjadi masalah kesehatan global. Salah satu komplikasi yang sering dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas serta memerlukan pembiayaan yang tinggi karena seringnya atau berulangnya masuk rumah sakit adalah gagal jantung.

Hubungan antara DM dan gagal jantung merupakan interaksi yang unik karena tidak saja prevalensi gagal jantung cukup tinggi ditemukan pada DM, namun juga pada mereka dengan gagal jantung ditemukan prevalensi disglukemia yang cukup tinggi. Mekanisme bagaimana DM menyebabkan gagal jantung memang sangat kompleks, melibatkan faktor metabolik, neurohormonal, hemodinamik, dan lain-lainnya. Diagnosis gagal jantung dapat ditegakkan berdasarkan temuan klinis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan lainnya meliputi elektrokardiografi dan ekhokardiografi.

Pengelolaan penderita DM dengan gagal jantung, serupa dengan pengelolaan pada umumnya yaitu terapi non-farmakologi meliputi perbaikan pola hidup dan edukasi, dan terapi farmakologi. Berdasarkan studi-studi luaran kardiovaskuler dan gagal jantung, semua panduan organisasi profesi saat ini menganjurkan memilih obat golongan penghambat SGPT-2 sebagai obat pilihan pertama bagi mereka dengan DMT2 disertai gagal jantung. Rujukan penderita dengan berbagai derajat (stage) gagal jantung pada saat yang tepat kepada spesialis jantung akan menghasilkan kualitas perawatan yang lebih baik.

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan global yang penting karena prevalensinya terus meningkat, dan memberikan dampak kesehatan, sosial dan memerlukan pembiayaan untuk perawatannya yang tinggi. DM Tipe 2 (DMT2) yang diperkirakan 90-95% dari seluruh penderita DM diakibatkan oleh karena adanya resistensi insulin dan defisiensi insulin.^{1,2} Dalam kurun waktu 30 tahun

belakangan ini, insiden DMT2 meningkat secara tajam, menyerang 463 juta penduduk dunia.^{2,3} Pada regio Pasifik Barat, 163 juta penduduk hidup dengan diabetes, yang diperkirakan meningkat menjadi 212 juta pada tahun 2045.³ Indonesia, salah satu negara yang termasuk regio Pasifik Barat Federasi Diabetes Internasional, menghadapi masalah besar terhadap epidemi diabetes ini, oleh karena mempunyai penduduk dewasa dengan diabetes amat tinggi.³ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2007, 2013, dan 2018, prevalensi DM pada orang dewasa adalah: 5,7% pada tahun 2007, 6,9% pada tahun 2013, dan 10,9% pada tahun 2018. Prevalensi DM meningkat tajam dalam sepuluh tahun, dan lebih dari empat per-lima penderita DM sebenarnya tidak terdiagnosis.⁴⁻⁶

Laporan dari *Global Health Metrics* berdasarkan *Global Burden of Disease Study 2019* menyatakan bahwa diabetes merupakan penyebab *disability-adjusted life-years* (DALY) nomor 8 pada semua usia.⁷ Di Indonesia, penyebab kematian telah berubah dalam 10 tahun terakhir. Diabetes sendiri telah bergeser naik dari peringkat keenam (2009) menjadi peringkat ketiga (2019) sebagai penyebab kematian. Dan jika penyebab kematian dan kecacatan digabungkan, peringkat 4 teratas penyebabnya adalah stroke, penyakit jantung iskemik, gangguan neonatal, dan DM.⁸

Tanpa pengelolaan yang baik, DMT2 akan mengakibatkan berbagai komplikasi baik akut maupun kronik dan meningkatkan angka kematian. Komplikasi kronik yang sering ditemukan pada DMT2 adalah komplikasi makro- dan mikrovaskuler, dan salah satu diantaranya yang akan dibahas dibawah adalah gagal jantung.

Epidemiologi Gagal jantung pada Diabetes Mellitus

Penderita dengan DM mempunyai angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan mereka tanpa DM, dan menunjukkan prognosis yang lebih buruk terkait kejadian aterosklerosis dan gagal jantung. Gagal jantung merupakan kelainan utama luaran kardiovaskuler pada DM. Kendali glikemik yang buruk dikaitkan dengan peningkatan risiko gagal jantung pada DMT2. Kardiomiopati diabetik merupakan keadaan yang ditandai oleh disfungsi dan hipertrofi ventrikel, tidak tergantung dari hipertensi, iskemik dan penyakit arteri koroner.⁹

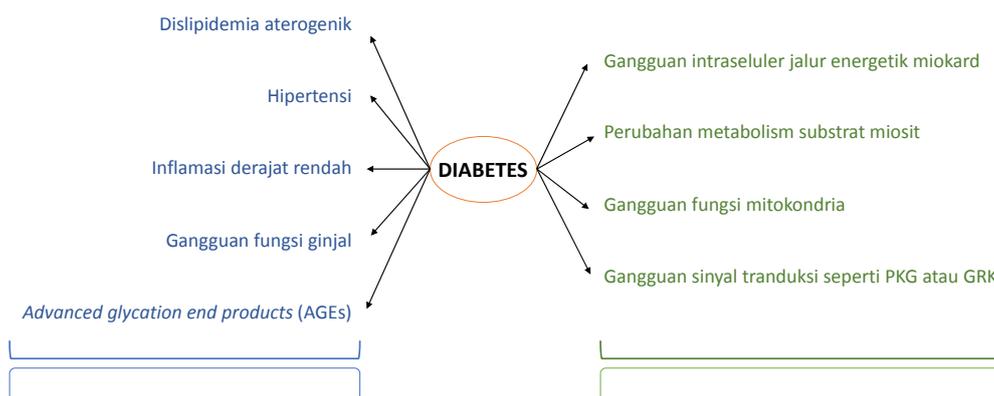
Diabetes dan gagal jantung mempunyai hubungan bidireksional yang unik. Gagal jantung ditemukan sampai 22% pada penderita DM, sebaliknya pada mereka dengan gagal jantung ditemukan resistensi insulin sebanyak >60% dan sering ditemukan DM baru pada penderita gagal jantung. Pada beberapa studi ditemukan bahwa prevalensi disglukemia berkisar antara 20% pada studi kohort di masyarakat sampai ~34% studi intervensi farmakologis untuk gagal jantung sistolik, dan sampai 47% pada gagal jantung dekompensasi akut.¹⁰

Mekanisme Gagal jantung pada Diabetes Mellitus

Beberapa faktor penting yang menginduksi mekanisme gagal jantung pada DM adalah: resistensi insulin, perubahan metabolisme energi jantung, lipotoksisitas dan glukotoksisitas jantung, kelainan fungsi mitokondria, inflamasi dan hipertropi miokard, kekakuan otot jantung, *advanced glycation end products* (AGEs), gangguan *hexosamine biosynthesis pathway* *O-GlcNAcylation* (O-GlcNAc), percepatan jalur kematian

(apoptosis, nekrosis, dan autofagi) sel jantung, perubahan dalam penanganan Ca^{++} jantung, perubahan dalam regulasi gen jantung, keterlibatan neurohormonal (disregulasi autonomik), peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin aldosteron, peningkatan stres oksidatif, dan retensi natrium akibat hyperinsulinemia, dimana secara detail dapat dibaca pada tinjauan pustaka yang ditulis oleh Karwi et al.⁹ dan Nakamura et al.¹¹

Palazzouli dan Iacoviello merangkum mekanisme gagal jantung pada penderita DM berdasarkan faktor risiko tradisional dan faktor risiko seluler baru (Gambar 1).¹²



Gambar 1. Faktor-faktor yang meningkatkan kejadian gagal jantung pada diabetes¹²

Skrining dan Diagnosis Gagal Jantung pada Diabetes

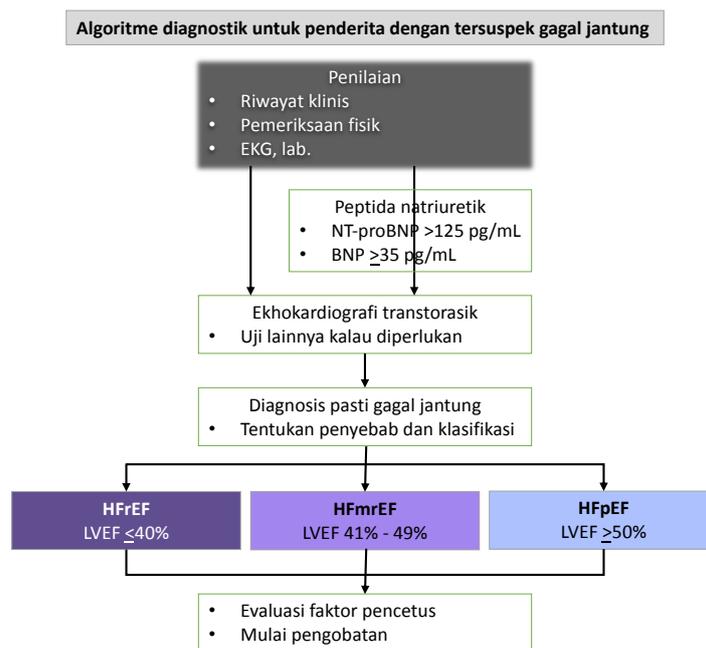
The Heart Failure Society of America, the Heart Failure Association of the ESC, the Japanese Heart Failure Society dan the Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure menyetujui definisi dan klasifikasi gagal jantung pada tahun 2021. Sesuai dengan definisi universal, gagal jantung merupakan sindrom klinik dengan keluhan dan/atau tanda saat ini atau sebelumnya, dimana disebabkan oleh kelainan jantung secara struktural dan/atau fungsional. Gagal jantung dipastikan jika ditemukan paling tidak salah satu dari pemeriksaan berikut, yaitu: peningkatan kadar peptida natriuretik, atau bukti objektif adanya kongesti pulmonari atau sistemik kardiogenik dengan pemeriksaan diagnostik atau hemodinamik untuk itu.¹³ Sebelum melakukan skrining, terutama bagi dokter umum atau internis umum, perlu mengetahui gejala klinis dari gagal jantung, seperti terlihat pada Tabel 1, yang selanjutnya dipastikan diagnosis oleh dokter spesialis jantung. Untuk tujuan skrining dan diagnostik gagal jantung pada penderita DM dapat dilakukan pemeriksaan sebagai berikut: (1) elektrokardiografi; (2) ekhokardiografi; (3) skrining biomarker (NT-proBNP atau BNP); (4) pemeriksaan parameter glikemik pada gagal jantung (HbA1c, glukosa darah puasa); (5) dan strategi pada penderita DM untuk memurunkan risiko gagal jantung (pemeriksaan rutin fungsi ginjal [mikroalbuminuria, eGFR], tekanan darah, pengelolaan obesitas).¹³

Tabel 1. Keluhan dan tanda gagal jantung berdasarkan definisi universal¹³

Keluhan		
	Tipikal <ul style="list-style-type: none"> • Sesak nafas • Ortopnea • Dispnea nokturnal paroksismal • Toleransi latihan menurun • Lelah • Keletihan • Bengkak pergelangan kaki • Ketidak mampuan beraktivitas • Bengkak di tubuh lainnya selain pergelangan kaki • Bendopnea 	Kurang tipikal <ul style="list-style-type: none"> • Batuk malam • Mengi • Rasa kembung • Rasa kenyang setelah makan • Nafsu makan hilang • Fungsi kognitif menurun • Bingung (terutama pada lanjut usia) • Depresi • Pusing • Sinkope
Tanda		
	Lebih spesifik <ul style="list-style-type: none"> • Tekanan vena jugularis meningkat • Suara jantung ke tiga (ritme galop) • Galop sumasi dengan suara jantung ke tiga dan ke empat • Kardiomegali • Denyut jantung apikal bergeser ke lateral • Refluks hepatojugular • Pernafasan Chyene Stokes pada gagal jantung lanjut 	Kurang spesifik <ul style="list-style-type: none"> • Berat badan meningkat tanpa sebab (>2 kg/minggu) • Berat badan menurun (gagal jantung lanjut), kehilangan masa otot dan keheksia • Kehilangan jaringan (kaheksia) • Murmur jantung • Edema perifer (pergelangan kaki, sakral, skrotal) • Ronkhi paru • Menurunnya masuknya udara dan redup pada perkusi paru, mungkin ada efusi pleura • Takhikardia • Nadi tidak teratur • Takhipnea • Hepatomegali • Asites • Ekstremitas dingin • Oliguria • Tekanan nadi sempit

Berdasarkan *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/ AHA)* gagal jantung dibagi menjadi 4 stage. Stage A (*at risk of heart failure [HF]*), yaitu berisiko gagal jantung tetapi tanpa gejala, kelainan struktur penyakit jantung, atau biomarker peregangan atau injuri (misalnya dengan hipertensi, penyakit kardiovaskuler aterosklerosis, DM, sindrom metabolik, dan obesitas, terpapar obat kardi toksik, varian genetik untuk kardiomiopati, atau riwayat keluarga kardiomiopati positif). Stage B (*Pre-HF*): tidak ada keluhan atau tanda gagal jantung dan terbukti ditemukan 1 dari berikut penyakit jantung secara struktur, bukti peningkatan tekanan pengisian, dan pasien dengan faktor risiko dan peningkatan BNPs atau troponin jantung secara persisten. Stage C (*symptomatic HF*): penyakit jantung struktural disertai gejala gagal jantung saat ini atau sebelumnya. Stage D (*advanced HF*): gejala gagal jantung yang nyata yang memengaruhi kehidupan sehari-hari dan sering masuk rumah sakit berulang walaupun telah diterapi dengan pengobatan baku.¹⁴ Sedangkan gagal jantung berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (*left ventricular ejection fraction [LVEF]*) dapat dibagi menjadi 4, yaitu: (1) HFrEF (*HF with reduced EF, LVEF ≤40%*), (2) HFimpEF (*HF with improved EF, sebelumnya LVEF ≤40% dan pada pemeriksaan berikutnya LVEF >40%*), (3) HFmrEF (*HF with*

mildly reduced EF, LVEF 41%–49%, ada bukti peningkatan tekanan pengisian LV secara spontan atau setelah diprovokasi misalnya peningkatan peptida natriuretik, pemeriksaan hemodinamik non-invasif atau invasive), dan (4) HFpEF (*HF with preserved EF*, LVEF >50%, dan bukti peningkatan tekanan pengisian LV secara spontan atau setelah diprovokasi misalnya peningkatan peptida natriuretik, pemeriksaan hemodinamik non-invasif atau invasive).¹⁴ Alur diagnostik gagal jantung berdasarkan klasifikasi fraksi ejeksi dapat dilihat pada Gambar 2.¹⁴



Gambar 2. Algoritme diagnostik untuk gagal jantung berdasarkan klasifikasi fraksi ejeksi¹⁴

Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Gagal Jantung

Secara umum, pengelolaan penderita dengan DMT2 yang baru diawali dengan terapi non-farmakologis seperti edukasi dan intervensi pola hidup yang sehat yang meliputi terapi nutrisi medis dan latihan fisik yang memadai, serta perilaku yang baik seperti menghentikan merokok. Kemudian untuk terapi farmakologis, pemilihan obat-obatan baik bentuk oral maupun suntikan tergantung dari keadaan atau fenotipe dan ada tidaknya ko-morbiditas. Keseluruhan intervensi diatas diterapkan berorientasi pada masing-masing individu. Diantaranya yang harus dipertimbangkan sebelum memberikan pilihan obat-obatan adalah kendali glikemik (HbA1c), adanya risiko tinggi atau telah ada penyakit kardiovaskuler aterosklerosis, gagal jantung, penyakit ginjal kronik, obesitas, kecenderungan hipoglikemia, dan juga pembiayaan atau ketersediaan. Obat yang akan digunakan sebagai pilihan pertama sangat tergantung dari keadaan penderita, selanjutnya jika sasaran kendali glikemik belum tercapai dapat dikombinasikan dengan obat lainnya.^{15,16.}

Kalau melihat jenis obat DM yang ada saat ini dikaitkan dengan penggunaannya pada mereka dengan gagal jantung maka dapat disimpulkan sebagai berikut: metformin bersifat netral, penghambat SGLT-2 mempunyai keuntungan, GLP-1 RA bersifat netral, kombinasi GLP-1 RA masih dalam studi, penghambat DPP-4 netral (potensi risiko untuk saxagliptin), tiazolidindion meningkatkan risiko, sulfonilurea (generasi ke 2) bersifat netral, dan insulin bersifat netral. Rekomendasi ini telah dirangkum oleh ADA (2023) berdasarkan studi luaran kardiovaskuler dan gagal jantung yang telah dilakukan.¹⁶ Saat ini hampir semua panduan atau guideline dari organisasi profesi menganjurkan untuk memilih obat golongan penghambat SGLT-2 untuk mereka dengan risiko tinggi atau telah mempunyai gagal jantung.^{14,15,16,17}

Penderita DM yang mempunyai risiko gagal jantung dan terdiagnosis gagal jantung membutuhkan perawatan yang kompleks dan individual, meliputi perawatan kolaboratif dan interaksi antara dokter layanan primer, spesialis, dan pelayan kesehatan lainnya. Juga diperlukan kerjasama yang lebih luas antara penderita dan keluarga, pembantu perawatan (*caregiver*) dan masyarakat untuk meningkatkan kualitas perawatan.

Evaluasi dan pengelolaan orang dengan DM dengan risiko atau telah mempunyai gagal jantung merupakan tantangan tersendiri. Mereka dengan stage A atau stage B mungkin membutuhkan pembuatan keputusan yang kompleks mengenai pengelolaan faktor risiko, evaluasi diagnostik, dan/atau terapi. Mereka dengan gagal jantung simptomatik (stage C dan D) sering kali kompleks, membutuhkan kunjungan rutin untuk memulai, titrasi dan penilaian terapi baku (*guideline-directed medical therapy* [GDMT]). Jadi, rujukan pada saat yang tepat kepada spesialis jantung merupakan bagian terpenting dari perawatan penderita dengan gagal jantung. Pada individu dengan stage A, rujukan ke spesialis jantung diperlukan untuk mengelola faktor risiko seperti hipertensi atau hiperlipidemia dan juga penilaian global selanjutnya risiko kardiovaskuler. Untuk individu dengan stage B, rujukan ke spesialis jantung diperlukan untuk penilaian risiko global, menentukan penyebab gagal jantung, dan memulai terapi yang terbukti menguntungkan termasuk penghambat SGLT-2. Untuk individu dengan gagal jantung simptomatik (stage C dan D), rujukan ke spesialis jantung bertujuan seperti halnya pada stage A dan stage B, disertai evaluasi diagnostik lebih lanjut, mengenal dan mengelola kardiomiopati spesifik atau yang tidak biasanya, mempertimbangkan pemilihan terapi baku (GDMT), inisiasi dan titrasi, dan pertimbangan uji klinik, dan evaluasi untuk terapi lanjut (transplantasi jantung atau penunjang sirkulasi mekanik).¹⁰

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43 (Supplement_1):S14–S31. doi:10.2337/DC20-S002
2. Diabetes. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. Accessed July 25, 2022.
3. Western pacific members. Available from: <https://www.idf.org/our-network/regions-members/western-pacific/members/western-pacific-members /104-indonesia.html>. Accessed July 25, 2022.
4. Riset Kesehatan Dasar (2007). Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian

- Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2007.
5. Riset Kesehatan Dasar (2013). Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2013.
 6. Riset Kesehatan Dasar (2018). Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2018.
 7. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–1222.
 8. Institute for Health Metrics and Evaluation. <http://www.healthdata.org/indonesia>. Accessed in 16 October 2020.
 9. Karwi QG, Ho KL, Pherwani S, Ketema EB, Sun Q, Lopaschuk GD. Concurrent diabetes and heart failure: interplay and novel therapeutic approaches. *Cardiovasc Res* 2022; 118: 686–715.
 10. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, Knight C, Levi M, Rasouli N, Richardson CR. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022; 45: 1670–1690.
 11. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, Matsuo N, Ichikawa K, Iwasaki K, Naito T, Namba Y, Yoshida M, Sugiyama H, Ito H. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3587. <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>.
 12. Palazzuoli A and Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Failure Rev* 2023; 28: 585–596.
 13. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, Lalic NM, Prattichizzo F, Schnell O, Seferović PM, Valensi P, Standl E. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20:218. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01408-1>.
 14. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byrny JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LM, Vardeny O, Vest AR, Clyde W, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;XX:XXX–XXX. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
 15. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. 2019.
 16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Mary Lou Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl. 1): S140–S157. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>.
 17. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Wang CCL, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes management Algorithm-2023 Update. *Endocrine Practice* 2023; 29: 305-340.

PHYSICAL EXERCISE IN HEART FAILURE

I Nyoman Wiryawan, dr., SpJP(K), FIHA

Cardiology Department and Vascular Medicine, Prof. I.G.N.G. Ngoerah Hospital, Faculty of Medicine

University of Udayana, Bali

Email: dr_wiryawan@yahoo.com

ABSTRAK

Intoleransi latihan dengan kelelahan dan sesak napas merupakan manifestasi klinis yang sering dijumpai pada pasien dengan gagal jantung. Sebaliknya, latihan fisik merupakan pendekatan yang efektif untuk meningkatkan performa fisik dan kualitas hidup, juga menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan gagal jantung. Pedoman tatalaksana gagal jantung dari *European Society of Cardiology* (ESC) sejak tahun 2021 menempatkan latihan fisik sebagai rekomendasi kelas IA untuk dilakukan pada pasien gagal jantung untuk meningkatkan kapasitas latihan, kualitas hidup, dan untuk menurunkan rehospitalisasi. Rehabilitasi kardiovaskular yang disupervisi dapat dipertimbangkan pada pasien dengan severitas gagal jantung yang tinggi, pada kerentanan maupun pasien dengan beberapa komorbiditas (Kelas IIA, LOE C). Efektivitas rehabilitasi kardiovaskular berbasis latihan didapatkan pada pasien gagal jantung yang patuh pada program latihan. Efektivitas program latihan ini akan menurun setelah beberapa minggu, sehingga diperlukan latihan fisik berkesinambungan (home-based cardiac rehabilitation). Latihan aerobik terbukti meningkatkan VO_{2max} dan fungsi hemodinamik dan bersifat periphera dan sentral. Uji latihan jantung bila memungkinkan dilakukan dengan protokol bertahap 1 METs/stage misalnya pada protokol Naughton. Latihan pasien dengan 40-60% dari kapasitas fungsional (VO_{2max}) 11-13 RPE dan ditingkatkan bertahap dari peningkatan durasi kemudian peningkatan intensitas. Sebelum dilakukan latihan dilakukan pengukuran tanda vital dan pemanasan. Waktu pemanasan dan pendinginan yang bertahap terutama dibutuhkan pada pasien dengan risiko tinggi (Riwayat aritmia ventrikular,

dekompensasi). Latihan dimulai dengan beban ringan (low-resistance training) dengan monitoring EKG. Edukasi manajemen faktor risiko, konsultasi nutrisi, optimalisasi tatalaksana gagal jantung, dan konsultasi psikososial juga dilakukan pada rehabilitasi kardiovaskular.

Keywords: gagal jantung, latihan fisik, rehabilitasi kardiovaskular, edukasi

Pendahuluan

Gagal jantung masih menjadi penyakit utama kardiovaskular dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi, meskipun dengan beberapa peningkatan dan kemajuan tatalaksana gagal jantung.¹ Di negara-negara di Eropa diperkirakan gagal jantung sendiri menghabiskan 2% biaya dari total pengeluaran rumah sakit. Rehabilitasi kardiovaskular merupakan intervensi yang efektif dengan potensinya dalam menurunkan risiko hospitalisasi dan peningkatan kualitas hidup. Pada uji klinis skala besar 2331 pasien pada penelitian *HF-ACTION*, pasien dengan HFrEF menjalani 3 bulan latihan aerobik yang disupervisi dengan intensitas moderat (3 hari dalam 1 minggu dengan kapasitas 60-70% heart rate reserve) dibandingkan dengan tatalaksana dasar. Studi ini menunjukkan bahwa latihan fisik berkaitan dengan penurunan mortalitas 11% dan 15% rehospitalisasi.²

Kondisi gagal jantung perlu mendapat tatalaksana khusus karena secara patofisiologi terdapat keterbatasan kapasitas latihan dan potensi dekomposisi. Selain itu dibutuhkan juga edukasi tentang pengobatan, perubahan diet, pengenalan gejala dan dukungan emosional. Penurunan curah jantung selama latihan akan meningkatkan risiko hipotensi sehingga tim rehabilitasi jantung perlu mengevaluasi respon tekanan darah lebih sering, terutama pada tahap awal program latihan atau ketika beban latihan ditingkatkan secara signifikan.³

Kontraindikasi Latihan Fisik Pada Pasien Gagal Jantung¹

Cardiac	Non-cardiac
Early after acute coronary syndrome (2 days)	Acute systemic illness, fever
Untreated life-threatening cardiac arrhythmias	Uncontrolled diabetes mellitus or thyroid dysfunction
Acute heart failure	Severe COPD
High degree atrioventricular block	Cerebrovascular or musculoskeletal disease preventing exercise testing or training
Acute myocarditis and pericarditis	
Symptomatic aortic stenosis	
Severe hypertrophic obstructive cardiomyopathy	
Intracardiac thrombus	
Progressive worsening of heart failure symptoms in previous 3-5 days, NYHA Class IV	
Significant myocardial ischaemia or arrhythmia during low-intensity exercise	

Meskipun rehabilitasi kardiovaskular efektif dan bermanfaat, masih banyak pasien yang melewati program latihan pada rehabilitasi kardiovaskular. Di United Kingdom diperkirakan 7%-20% pasien dengan diagnosis gagal jantung dirujuk untuk rehabilitasi kardiovaskular, di Eropa peningkatan dan penggalakan program rehabilitasi kardiovaskular dilakukan hingga mencapai 90% fasilitas kesehatan memiliki fasilitas rujukan untuk rehabilitasi kardiovaskular. Analisis kesintasan pada pasien gagal jantung yang menjalani rehabilitasi kardiovaskular menunjukkan hasil 12% lebih baik dibandingkan kesintasan pada pasien gagal jantung yang tidak dirujuk untuk rehabilitasi kardiovaskular.⁴ Selain itu, manfaat rehabilitasi kardiovaskular dalam menurunkan rehospitalisasi didapatkan pada pasien yang patuh pada program latihan.⁵

Latihan fisik dengan intensitas ringan yang rutin dilakukan terbukti bermanfaat pada pasien gagal jantung dengan kelas NYHA I-III. Pada kondisi gagal Jantung yang euvolemik, latihan isotonik reguler seperti berjalan atau cycle-ergometer semampunya sangat dianjurkan. Pedoman tatalaksana gagal jantung dari *European Society of Cardiology* (ESC) sejak tahun 2021 menempatkan latihan fisik sebagai rekomendasi kelas IA untuk dilakukan pada pasien gagal jantung untuk meningkatkan kapasitas latihan, kualitas hidup, dan untuk menurunkan rehospitalisasi. Rehabilitasi kardiovaskular yang disupervisi dapat dipertimbangkan pada pasien dengan severitas gagal jantung yang tinggi, pada kerentanan maupun pasien dengan beberapa komorbiditas (Kelas IIA, LOE C). Efektivitas rehabilitasi kardiovaskular berbasis latihan didapatkan pada pasien gagal jantung yang patuh pada

program latihan. Efektivitas program latihan ini akan menurun setelah beberapa minggu, sehingga diperlukan latihan fisik berkesinambungan (*home-based cardiac rehabilitation*).⁵

Latihan fisik dianjurkan untuk dimulai secara terstruktur, disupervisi, berbasis pusat rehabilitasi kardiovaskular. pada umumnya program rehabilitasi berbasis latihan fisik memberikan 8-12 minggu program latihan, untuk kemudian dilanjutkan secara gradual menjadi *home-based cardiac rehabilitation* dengan atau tanpa alat telemonitor, sehingga menstimulasi pasien untuk tetap aktif dalam jangka waktu yang lebih lama dan taat dalam latihan fisik. Terdapat 3 jenis latihan utama dalam rehabilitasi kardiovaskular berbasis latihan fisik, yaitu *continuous endurance training*, *interval endurance training*, dan *resistance training*. Pada *continuous endurance training*, intensitas latihan awal 40-50% VO₂peak hingga durasi latihan 10-15 menit tercapat, dilanjutkan peningkatan secara gradual intensitas 50-70-80% VO₂peak, kemudian meningkatkan durasi latihan 15-20-30 menit, dengan intensitas optimal RPE (rating of perceived exertion) <15 dengan durasi setiap sesi 45-60 menit, dan frekuensi 3-5 kali dalam seminggu. *Interval endurance training* diawali dengan intensitas rendah (50% VO₂peak selama 5-10 menit) kemudian intensitas latihan ditingkatkan secara gradual dan meningkatkan intensitas latihan secara terputus (*interval*) yaitu 10-30 detik intensitas ditingkatkan 60-100%. Dengan durasi latihan setiap sesi 15-30 menit. Intensitas optimalnya RPE <15, dengan frekuensi 3 kali seminggu. *Resistance training* dengan pengukuran evaluasi berupa masa otot, dapat diawali dengan intensitas <30% 1-RM, dengan repetisi 5-10 kali, dengan intensitasnya dapat ditingkatkan 30-50% 1-RM dengan repetisi 15-25 kali. Intensitas *optimal resistance training* 40-60% 1-RM dengan repetisi 8-15 kali dan 2-3 sesi dalam 1 minggu.¹

Dampak positif dari latihan antara lain berkurangnya gejala gagal jantung, meningkatkan kapasitas latihan dan kualitas hidup.⁶ Latihan isometrik memberikan hasil yang buruk pada pasien gagal jantung kronis, sehingga latihan ini tidak dianjurkan pada pasien bergejala mengingat peningkatan kerja miokard yang berhubungan dengan latihan beban. Peningkatan tekanan dinding ventrikel kiri selama latihan isometrik akan memiliki pengaruh yang tidak menguntungkan pada remodeling ventrikel. Di sisi lain rehabilitasi jantung yang dilakukan secara konsisten dengan latihan aerobik pada kondisi gagal jantung kronis yang stabil terbukti dapat meningkatkan kapasitas fungsional dan fungsi ventrikel kiri secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa manfaat dari latihan aerobik pada gagal jantung kronis bersifat perifer dan sentral. *Endurance training* (latihan ketahanan) dapat meningkatkan VO₂max fungsi hemodinamik sentral, fungsi otonom, fungsi vaskular perifer, kekuatan otot dan kapasitas latihan pada kondisi gagal jantung.

Peserta gagal jantung kronik dengan penurunan fraksi ejeksi mengalami perbaikan VO2max sebesar 17% setelah mengikuti program latihan rehabilitasi jantung berdurasi 15-120 menit, frekuensi 1-7 sesi per minggu dan lama program 1-104 minggu, jenis latihan berupa latihan aerobik dan latihan kekuatan (strength) dengan intensitas 40-85% konsumsi oksigen maksimal atau 45-95% denyut jantung maksimal.⁷ Uji metaanalisis lain juga menunjukkan perbaikan dalam kapasitas latihan, hospitalisasi, dan kualitas hidup, apapun jenis jenis latihan fisik pada rehabilitasi kardiovaskularnya.^{8,9} Keuntungan secara psikososial juga dapat dicapai dengan program latihan di mana peningkatan kualitas hidup berhubungan dengan peningkatan kemampuan fisik. Tujuan akhir dari penatalaksanaan gagal jantung kronik harus mencakup perbaikan secara klinis dan simptomatis guna meningkatkan kemampuan fungsional pasien dalam bekerja.⁶

Kondisi gagal jantung perlu mendapat tatalaksana khusus karena secara patofisiologi terdapat keterbatasan kapasitas latihan dan potensi dekompensasi. Selain itu dibutuhkan juga edukasi tentang pengobatan, perubahan diet, pengenalan gejala dan dukungan emosional. Penurunan curah jantung selama latihan akan meningkatkan risiko hipotensi sehingga tim rehabilitasi jantung perlu mengevaluasi respon tekanan darah lebih sering, terutama pada tahap awal program latihan atau ketika beban latihan ditingkatkan secara signifikan.⁶ Gagal jantung yang tidak terkompensasi merupakan kontraindikasi latihan: Dekompensasi Juga merupakan salah satu indikator penghentian program.^{6,10} Pemeriksaan tanda-tanda vital sebelum latihan harus dilakukan setiap sesi rehabilitasi. Sebagai bagian dari awal evaluasi, pasien sebaiknya ditanya tentang latihan yang sudah dilaksanakan. Uji latihan jantung harus dilakukan jika memungkinkan, menggunakan protokol yang bertahap seperti 1METs/stage seperti protocol Naughton. Pasien dengan aritmia ventrikular dan dekompensasi termasuk dalam kategori risiko tinggi.⁶

Panduan rehabilitasi kardiovaskular PERKI tahun 2019 merekomendasikan untuk melakukan stratifikasi risiko sebelum memulai rehabilitasi kardiovaskular, karena menentukan program latihan fisik. Panduan ini dapat disesuaikan dengan kondisi di setiap pusat jantung. Pasien dengan risiko rendah sebaiknya awal latihan 6 sesi minimal 6-18 sesi atau 30 hari paska tindakan, pasien dengan risiko sedang awal latihan 12 sesi minimal, 12-24 sesi atau 60 hari setelah tindakan, dan pasien risiko tinggi awal latihan 18 sesi minimal 18-36 sesi atau 90 hari setelah tindakan. Pemantauan menggunakan telemetri dan supervisi langsung. Jenis latihan dipilih latihan *endurance* dan dapat ditambahkan latihan jenis lain sebagai tambahan. Penetapan resep latihan terdiri dari fase pemanasan, *stretching*, *conditioning*, dan pendinginan, dengan dosis dalam fase *conditioning* menggunakan rumus FITT (frequency, intensity, time, type). Frekuensi dianjurkan 4-7 hari dalam

seminggu, intensitas dapat berupa persentase dari kapasitas aerobik fungsional maksimal atau persentase dari denyut jantung maksimal (maximal heart rate) dari hasil uji latih atau dapat juga berupa keluhan/persepsi pasien terhadap latihan fisik (RPE). Durasi latihan berbeda disesuaikan dengan toleransi pasien, dan tipe jenis latihan disesuaikan dengan tujuan program, ketertarikan, kemampuan dan keterbatasan fisik. Latihan aerobik harus melibatkan otot-otot besar dengan gerakan ritmik. Pada pasien gagal jantung, fase inisial pada 1-2 minggu pertama dengan intensitas rendah dan ditingkatkan durasinya 20-30 menit, setelah mencapai fase perbaikan, maka dapat diberikan intensitas sedang dan *resistance training*.¹⁰

Implementasi Latihan Pada Gagal Jantung Kronik Stabil^{4,11}

Keamanan	<ul style="list-style-type: none"> • Gagal jantung yang tidak terkompensasi merupakan kontraindikasi latihan: Dekompensasi juga merupakan salah satu indikator penghentian program. • Pemeriksaan tanda-tanda vital sebelum latihan harus dilakukan setiap sesi rehabilitasi. • Sebagai bagian dari awal evaluasi, pasien sebaiknya ditanya tentang latihan yang sudah dilaksanakan.
Latihan	<ul style="list-style-type: none"> • Uji latih jantung harus dilakukan jika memungkinkan, menggunakan protokol yang bertahap seperti 1 METs/<i>stage</i> seperti protocol Naughton • Pasien dengan aritmia ventrikular dan dekomensasi termasuk kategori risiko tinggi <p>Resep latihan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40-60% dari kapasitas fungsional (VO₂ max), atau 11-13 RPE, ditingkatkan durasi lebih dahulu dilanjutkan dengan peningkatan intensitas. <p>Protokol latihan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemanasan dan pendinginan yang lebih Panjang; dan peningkatan yang bertahap. Karena latihan yang bertahap dan pasien dengan risiko tinggi maka lama latihan dan supervisi akan lebih panjang. • Latihan dimulai dengan beban yang ringan (low resistance training) • Monitoring EKG dilakukan dalam periode yang lebih panjang, periksa tekanan darah lebih sering. Hipotensi secara signifikan menandakan tanda dekomensasi • Efek samping yang sering terjadi adalah kelelahan pasca latihan.

Edukasi	<ul style="list-style-type: none"> • Prioritas edukasi adalah pengenalan tanda dan gejala seperti kelelahan, kelemahan, napas pendek, sesak ketika aktivitas, sesak ketika berbaring, sesak malam hari, edema dan peningkatan berat badan • Konsultasi nutrisi: diet rendah garam dan diet rendah lemak. • Regimen pengobatan: penjelasan obat dan kepatuhan minum obat dari obat-obatan diuretik, digitalis, <i>ACE Inhibitor</i>, <i>beta blocker</i>. • Konsultasi psikososial untuk depresi, menggunakan kelompok pendukung dan konseling Individu.
---------	---

Faktor Yang Mempengaruhi Intoleransi Terhadap Latihan:¹¹⁻¹³

1. Gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri
Fraksi ejeksi ventrikel kiri merupakan hal penting untuk menilai disfungsi sistolik miokardial tetapi tidak bisa digunakan untuk menilai kemampuan pasien dalam melakukan aktivitas.
2. Gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri
Peningkatan VO_2max setelah program latihan pada pasien gagal jantung kronik dengan disfungsi diastolik mungkin disebabkan oleh relaksasi abnormal ventrikel kiri, tetapi pasien dengan disfungsi diastolik yang tipe restriktif tidak dapat meningkatkan VO_2max
3. Desensitisasi barorefleks dan aktivasi simpatis maksimal.
Pada gagal jantung kronik sensitivitas baroreseptor arteri dan kardiopulmonar menurun, hilangnya inhibisi baroreseptor memberikan informasi ke *medullary center* menyebabkan eksitasi simpatis sehingga penderita lebih sering mengalami takikardia dan vasokonstriksi pembuluh darah perifer.
4. Stimulasi abnormal dari sistem neurohormonal
5. Gangguan kapasitas vasodilatasi
6. Abnormalitas otot rangka
7. Abnormalitas pulmonar

Toleransi Latihan Pada Gagal Jantung Kronik Berhubungan Dengan Beberapa Hal, yaitu:¹¹⁻¹³

1. Kemampuan meningkatkan denyut jantung, sebagai salah satu cara meningkatkan *cardiac output* saat *stroke volume* sudah tidak dapat ditingkatkan.
2. Kemampuan mentoleransi peningkatan tekanan pembuluh darah perifer paru tanpa adanya dispneu
3. Dilatasi ventrikel untuk meningkatkan *stroke volume*

4. Mempertahankan fungsi ventrikel kanan
5. Kemampuan untuk mengurangi resistensi perifer sebagai respon latihan

Respon Latihan Terhadap Gagal Jantung

Perubahan pada aliran darah sentral dan perifer, serta perubahan pada sistem pernapasan berdampak pada respon latihan, diantaranya:^{12,13}

Faktor sentral:

1. Disfungsi sistolik membaik
2. Hemodinamik paru meningkat
3. Disfungsi diastolik membaik
4. Mekanisme neurohumoral akan meningkatkan kontraktilitas jantung

Faktor perifer:

1. Aliran darah menjadi normal, perfusi meningkat
2. Kapasitas vasodilatasi meningkat
3. Biokimia otot rangka (peningkatan serat aerob tipe I dan penurunan tipe III)

Faktor pernapasan:

1. Tekanan paru menurun
2. *Physiologic dead space* menurun
3. Sinkronisasi ventilasi dengan perfusi membaik
4. Kontrol respirasi membaik
5. Pola pernafasan: normal

Skrining Pemeriksaan Kesehatan Sebelum Pasien Gagal Jantung Melakukan Latihan Fisik.¹⁴

Tujuannya untuk mengidentifikasi pasien gagal jantung yang berisiko mengalami kejadian kardiovaskular fatal terkait olahraga, meliputi:

1. Menentukan level aktivitas fisik pasien tersebut
2. Mengidentifikasi tanda dan gejala dari penyakit gagal jantung, metabolik dan ginjal
3. Mengidentifikasi pasien dengan diagnosis gagal jantung dan penyakit kardiometabolik
4. Menggunakan evaluasi dari tanda dan gejala yang ada, Riwayat penyakit, aktivitas fisik yang bisa dilakukan saat ini dan intensitas latihan yang diinginkan untuk membuat rekomendasi latihan fisik yang aman untuk dilakukan

Hal Yang Perlu Diperhatikan (*Precaution*) Selama Program Latihan:¹¹

- Kelelahan dan sesak napas (*Borg Scale*) lebih diperhatikan disamping target denyut jantung dan beban latihan.

- Sesi pemanasan dan pendinginan harus lebih panjang.
- Hindari latihan isometrik.
- Monitor EKG diperlukan pada pasien dengan riwayat ventrikel takikardi, henti jantung (*cardiac arrest*), hipotensi yang dicetuskan aktivitas.
- Pertimbangkan pemeriksaan ekokardiogram, studi radionuklir, studi hemodinamik, analisis gas respirasi selama melakukan program latihan.
- Aktivitas latihan dimulai dengan intensitas ringan dilakukan dalam jangka waktu yang panjang.
- Keadaan pasien gagal jantung dapat berubah dengan cepat sehingga pasien perlu dievaluasi berkala untuk melihat tanda dari dekompensasi, perubahan cepat pada berat badan atau tekanan darah, sesak napas dan angina yang dicetuskan latihan, meningkatnya disritmia.
- Secara umum latihan tidak boleh melewati batas latihan yang dapat menyebabkan abnormalitas gerak otot jantung, menurunkan fraksi ejeksi, tekanan paru 20 mmHg atau batas ambang ventilasi.

Stratifikasi Risiko Untuk Pasien Penyakit Kardiovaskular Yang Akan Melakukan Latihan Fisik:¹⁴

LOWEST RISK

Characteristics of patients at lowest risk for exercise participation (all characteristics listed must be present for patients to remain at lowest risk)

- Absence of complex ventricular dysrhythmias during exercise testing and recovery
- Absence of angina or other significant symptoms (*e.g.*, unusual shortness of breath, light-headedness, or dizziness, during exercise testing and recovery)
- Presence of normal hemodynamics during exercise testing and recovery (*i.e.*, appropriate increases and decreases in heart rate and systolic blood pressure with increasing workloads and recovery)
- Functional capacity ≥ 7 metabolic equivalents (METs)

Nonexercise Testing Findings

- Resting ejection fraction $\geq 50\%$
- Uncomplicated myocardial infarction or revascularization procedure
- Absence of complicated ventricular dysrhythmias at rest
- Absence of congestive heart failure
- Absence of signs or symptoms of postevent/postprocedure myocardial ischemia
- Absence of clinical depression

MODERATE RISK

Characteristics of patients at moderate risk for exercise participation (any one or combination of these findings places a patient at moderate risk)

- Presence of angina or other significant symptoms (*e.g.*, unusual shortness of breath, light-headedness, or dizziness occurring only at high levels of exertion [≥ 7 METs])
- Mild-to-moderate level of silent ischemia during exercise testing or recovery (ST-segment depression < 2 mm from baseline)
- Functional capacity < 5 METs

Nonexercise Testing Findings

- Rest ejection fraction 40%–49%

HIGHEST RISK

Characteristics of patients at high risk for exercise participation (any one or combination of these findings places a patient at high risk)

- Presence of complex ventricular dysrhythmias during exercise testing or recovery
- Presence of angina or other significant symptoms (*e.g.*, unusual shortness of breath, light-headedness, dizziness at low levels of exertion [< 5 METs] or during recovery)
- High level of silent ischemia (ST-segment depression ≥ 2 mm from baseline) during exercise testing or recovery
- Presence of abnormal hemodynamics with exercise testing (*i.e.*, chronotropic incompetence or flat or decreasing systolic blood pressure with increasing workloads) or recovery (*i.e.*, severe postexercise

Program Latihan Pada Pasien Gagal Jantung Kronik Terdiri Dari 4 Jenis:^{3,11}

1. Latihan aerobik: merupakan latihan yang melibatkan aktivitas kelompok otot besar.

Tujuan:

- Meningkatkan ambang batas VO_2 maksimal dan ventilasi
- Meningkatkan kemampuan aktivitas dan stamina/ketahanan

Dosis (FITT):

- Frekuensi: 3-7 hari/minggu
- Intensitas: 40-70% VO_2 maksimal atau *Heart Rate reserve*
- Time: 20-40 menit/sesi

- Type: *walking, jogging, cycling, treadmill*
 - Skala Borg RPE 11-16
 - Waktu: sesuai dengan fase rehabilitasi gagal jantung
2. Latihan penguatan, dapat dengan latihan yang menggunakan sirkuit.
- Tujuan: mengurangi atrofi otot rangka.
 - Dosis: repetisi yang banyak, tetapi dengan tahanan yang rendah (*high repetition, low resistance*).
 - Waktu: 3 bulan
3. Latihan fleksibilitas: melatih *range of motion* (ROM) ekstremitas atas dan bawah.
- Tujuan: mengurangi risiko cedera
 - Dosis: frekuensi 3 - 5 kali/minggu
 - Waktu: 4-6 bulan
4. Latihan fungsional: difokuskan pada aktivitas tertentu.
- Tujuan:
- Meningkatkan kemampuan aktivitas sehari-hari
 - Kembali bekerja
 - Meningkatkan kualitas hidup
 - Mempertahankan kemandirian
 - Waktu : 3 bulan

Peresepan Latihan Menggunakan Metode FITT Pada Pasien Gagal Jantung¹⁴

FITT RECOMMENDATIONS FOR INDIVIDUALS WITH HEART FAILURE (24,128)

	Aerobic	Resistance	Flexibility
Frequency	3–5 d · wk ⁻¹	1–2 nonconsecutive d · wk ⁻¹	≥2–3 d · wk ⁻¹ with daily being most effective
Intensity	If HR data are available from a recent GXT, set intensity between 60% and 80% of HRR. In the absence of data from a GXT or if atrial fibrillation is present, use RPE of 11–14 on a 6–20 scale.	Begin at 40% 1-RM for upper body and 50% 1-RM for lower body exercises. Gradually increase to 70% 1-RM over several weeks to months.	Stretch to the point of feeling tightness or slight discomfort.
Time	Progressively increase to 30 min · d ⁻¹ and then up to 60 min · d ⁻¹ .	2 sets of 10–15 repetitions focusing on major muscle groups	10–30 s hold for static stretching; 2–4 repetitions of each exercise
Type	Treadmill- or free-walking and stationary cycling	Machines may be best due to loss of strength and balance.	Static, dynamic, and/or PNF stretching

1-RM, one repetition maximum; GXT, graded exercise test; HR, heart rate; HRR, heart rate reserve; PNF, proprioceptive neuromuscular facilitation; RPE, rating of perceived exertion.

Uji Latih Pada Gagal Jantung^{3,11}

Uji latihan dapat menjadi modalitas yang berharga untuk menilai derajat keparahan gagal jantung dan keberhasilan terapi intervensi. EKG merupakan modalitas standar untuk memantau pasien, namun EKG kurang mampu untuk melihat gejala pada pasien. Selama latihan penting untuk menilai fungsi kardiopulmonar, toleransi terhadap latihan, patofisiologi abnormal yang menghambat kapasitas latihan. Uji latihan kardiopulmonar/*cardiopulmonary exercise testing* (CPET) semakin sering digunakan untuk evaluasi pasien gagal jantung. Uji latihan memberikan data yang objektif, sesuai dan aman untuk pasien, selain itu uji latihan jantung dapat mengevaluasi hasil pengobatan, perubahan kapasitas fungsional setelah latihan dan terapi intervensi lainnya gagal jantung kronik.

Hal yang perlu diperhatikan dalam uji latihan pada pasien gagal jantung:

- Tes kemampuan berjalan selama 6 menit merupakan suplemen yang efektif untuk uji latihan.
- Pemilihan protokol *treadmill* yang dianjurkan biasanya menggunakan Naughton sesuai dengan keamanan pasien.
- Dokter harus mewaspadai kemungkinan hipotensi dicetuskan aktivitas, disritmia yang signifikan, inkompeten kronotropik.
- Gejala yang mengindikasikan gagal jantung kronik yang tidak stabil dan tidak terkompensasi merupakan kontraindikasi.

- Terminasi latihan harus difokuskan pada gejala subjektif dan respon objektif seperti keadaan hemodinamik, bukan berdasarkan target denyut Jantung.

Terdapat 4 Metode Uji Latih Yang Digunakan Pada Pasien Yaitu Metode *Aerobic, Power, Endurance, Strength* Dan Kapasitas Fungsional.¹¹

1. Kekuatan erobik (*aerobic power*)

Metode ini dapat menggunakan ergocycle dengan protokol *ramp* (10- 15 Watt/menit atau 25- 50 Watt/3menit) dan dapat juga menggunakan *treadmill* dengan protocol Naughton.

2. Ketahanan (*endurance*)

Metode uji latih stamina dapat menggunakan uji jalan 6 menit dapat menilai jarak yang ditempuh pasien dalam waktu 6 menit. Uji ini sangat berguna dalam program latihan.

3. Kekuatan (*strength*)

Metode ini menggunakan tes isotonik. Kekuatan kontraksi otot mengakibatkan gerakan yang akan meningkatkan beban volume ke ventrikel kiri sehingga kekuatan pompa akan meningkat secara signifikan yang pada akhirnya bisa dijadikan indikator untuk menilai performa fisik.

4. Kapasitas fungsional (*functional capacity*)

Metode uji latih yang menilai gaya hidup pasien dengan cara melihat kemampuan dan cara pasien dalam menjalani aktivitas sehari-hari.

Kesimpulan

- Latihan fisik adalah modalitas pengobatan tambahan berbasis bukti untuk pasien dengan gagal jantung.
- Manfaat latihan fisik yang terukur memerlukan adaptasi sentral dan periferal dan secara klinis diterjemahkan ke dalam efek anti-remodeling, peningkatan kapasitas fisik berolah raga dan menurunkan morbiditas dan mortalitas.
- Tes latihan kardiopulmonar wajib dilakukan untuk mengetahui kapasitas latihan secara objektif dan untuk menentukan intensitas latihan.
- Idealnya, program latihan fisik disesuaikan dengan kemampuan pasien, tidak ada metode persepian latihan yang bersifat "one size fits to all".
- Meningkatkan kepatuhan jangka panjang dalam pelaksanaan latihan fisik dan meraih pasien yang paling lemah untuk meningkatkan kapasitas fisik dan kualitas hidup merupakan tujuan yang harus dicapai di masa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van Craenenbroeck EM. Exercise training as therapy for chronic heart failure. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2017;14:1-11.
2. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(14):1439-50.
3. Lalonde F. AACVPR Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. *The Journal of the American Osteopathic Association* 2013;112:753-4.
4. Foundation BN heart. National Audit of Cardiac Rehabilitation (NACR) Quality and Outcomes Report 2021. 2021, <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/publications/statistics/national-audit-of-cardiac-rehabilitation-quality-and-outcomes-report-2021>.
5. 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. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
6. Masters BR. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, : McGraw Hill; 2012.
7. Neil Smart THM. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity,. *The American Journal of Medicine*,. 2004,;Volume 116, Issue 10,;Pages 693-706,.
8. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal HM, Lough F, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1):e000163.
9. Lewinter C, Doherty P, Gale CP, Crouch S, Stirk L, Lewin RJ, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials between 1999 and 2013. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(12):1504-12.
10. PERKI. Panduan Rehabilitasi Kardiovaskular 2019. Available from: <https://inaheart.org/guidelines/panduan-rehabilitasi-kardiovaskular>.
11. Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Indonesia (PERDOSRI). *Rehabilitasi Kardiovaskular*. Ricky A, Kusumawardhani K, Ayu EA, Sariyani BL, editors: PERDOSRI; 2016.
12. Zores F, Iliou MC, Gellen B, Kubas S, Berthelot E, Guillo P, et al. Physical activity for patients with heart failure: Position paper from the heart failure (GICC) and cardiac rehabilitation (GERS-P) Working Groups of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(11):723-31.
13. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(11):1454-69.
14. Nobel M, Millholen A, Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018.

SHIFTING THE PARADIGM FROM THRESHOLD TO TARGET HEART RATE: A KEY PLAYER FOR OPTIMAL HEART FAILURE MANAGEMENT

Lita Dwi Suryani, dr., SpJP(K), FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine Fatmawati General Hospital

ABSTRAK

Pergeseran paradigma dari ambang batas (*threshold*) ke target laju jantung merupakan salah satu faktor kunci dalam optimalisasi tatalaksanaan gagal jantung. Secara tradisional, fokus dalam penatalaksanaan gagal jantung adalah menetapkan ambang batas laju jantung, yaitu laju jantung maksimum yang tidak boleh dilampaui pasien. Pada ambang batas laju jantung >75x/menit terdapat angka kematian dan *rehospitalisasi* akibat gagal jantung yang lebih tinggi. Pengurangan detak jantung dalam tatalaksana gagal jantung bertujuan untuk menurunkan angka kejadian kematian akibat penyakit kardiovaskular dan *rehospitalisasi* akibat gagal jantung. Studi SHIFT menunjukkan bahwa pada laju jantung 50-60x/menit didapatkan penurunan angka kejadian kardiovaskular sebesar 50% pada periode pengamatan 28 hari dibandingkan dengan kelompok pasien yang memiliki laju jantung > 75x/menit. Sehingga target laju jantung 50-60x/menit mungkin menjadi target optimal yang harus dicapai dalam tatalaksana gagal jantung kronik. *Beta-blocker* merupakan terapi farmakologis utama pada tatalaksana gagal jantung yang memiliki peranan dalam menurunkan laju jantung istirahat. Namun terdapat beberapa kendala yang sering dihadapi seperti laju jantung yang tetap tinggi dengan dosis *beta-blocker* yang optimal, terdapatnya kontra indikasi atau intoleransi terhadap *beta-blocker* pada populasi gagal jantung. Ivabradine menjadi terapi yang direkomendasikan dalam pedoman terapi gagal jantung. Pada populasi gagal jantung kronik dan gagal jantung akut dengan hemodinamik yang stabil, ivabradine menunjukkan manfaat dalam pencapaian target laju jantung dan memperbaiki luaran klinis.

Kata kunci : gagal jantung, laju jantung, angka kematian, *rehospitalisasi*

Pergeseran paradigma dari ambang batas (*threshold*) ke target laju jantung merupakan salah satu faktor kunci dalam optimalisasi tatalaksana gagal jantung. Secara tradisional, fokus dalam penatalaksanaan gagal jantung adalah menetapkan ambang batas laju jantung, yaitu laju jantung maksimum yang tidak boleh dilampaui pasien. Namun, penelitian terbaru dan praktik klinis yang

terus berkembang menunjukkan bahwa penargetan rentang laju jantung tertentu dapat memberikan manfaat yang lebih komprehensif bagi pasien gagal jantung¹.

Peningkatan laju jantung saat istirahat (LJI) berkaitan dengan luaran klinis kardiovaskular yang buruk, tidak hanya pada populasi umum, namun juga pada populasi dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular (obesitas, diabetes, hipertensi), dan juga pada pasien dengan penyakit kardiovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit jantung koroner dengan gangguan fungsi ventrikel kiri dan gagal jantung kronis). Dengan demikian, laju jantung memiliki dampak terhadap prognosis pada berbagai level kardiovaskular *continuum*. Selain itu, pada populasi gagal jantung khususnya, LJI diketahui sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan menjadi salah satu target dalam tatalaksana gagal jantung¹.

Terdapat bukti substansial bahwa pengurangan LJI memperbaiki luaran klinis pasien dengan penyakit kardiovaskular. *Beta-blocker* merupakan terapi farmakologis utama untuk menurunkan LJI. Melalui efeknya dalam mengurangi beban ventrikel kiri, menekan stimulus adrenergik, dan memperbaiki remodeling miokard, *beta-blocker* mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Oleh karena itu, *beta-blocker* merupakan terapi farmakologis yang telah direkomendasikan selama bertahun-tahun dalam pedoman tatalaksana gagal jantung.¹

Namun, LJI rata-rata dan LJI terendah yang dicapai dalam penelitian yang *melibatkan beta-blocker* hanya 70x/menit. Secara keseluruhan, LJI yang dicapai pada pengobatan dengan *beta-blocker* lebih erat dikaitkan dengan pengurangan risiko dibandingkan dosis *beta blocker* yang digunakan. Permasalahan lain yang tidak jarang ditemukan adalah sebagian pasien gagal jantung yang sudah mendapatkan terapi *beta-blocker* dengan dosis optimal tetap memiliki LJI yang tinggi. Sementara pasien lain memiliki kontraindikasi atau intoleransi terhadap *beta-blocker* seperti hipotensi atau kongesti.²

Selama beberapa tahun terakhir, ivabradine telah tersedia sebagai terapi farmakologi alternatif untuk menurunkan laju jantung. Ivabradine menurunkan laju jantung secara selektif melalui penghambatan "*funny*" (*If*) *channel* di nodus *sino-atrial*. *SHIFT study* menunjukkan bahwa dibandingkan plasebo, ivabradine memperbaiki luaran klinis kardiovaskular pasien gagal jantung kronik yang memiliki LJI ≥ 70 x/menit. Risiko kejadian kematian kardiovaskular dan rehospitalisasi akibat perburukan gagal jantung berkurang secara signifikan sebesar 18%.³

Menariknya, pengurangan risiko ini dicapai terlepas dari terapi gagal jantung yang direkomendasikan oleh pedoman gagal jantung sebelumnya, termasuk *beta-blocker*. Sub-analisis dari *SHIFT study* menemukan bahwa pasien dengan LJI awal ≥ 75 x/menit memperoleh manfaat

yang paling signifikan dari ivabradine dibandingkan dengan plasebo pada semua *primary composite end point*, termasuk risiko kematian total, kematian terkait gagal jantung, dan rehospitalisasi akibat perburukan gagal jantung.⁴ Demikian pula, LJI yang dicapai antara 50–60x/menit setelah titrasi naik (pada 28 hari) menghasilkan 50% angka kejadian kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tetap pada LJI >75x/menit. Secara umum, ivabradine terbukti aman, meskipun angka kejadian bradikardia simptomatik yang membutuhkan pengurangan dosis tampak pada kelompok yang mendapatkan ivabradine (5% vs 1%).⁵

Dalam populasi *SHIFT study*, rehospitalisasi pasca perawatan sebelumnya secara signifikan meningkatkan risiko kematian pada tahun berikutnya, terlepas dari apakah penyebab rawat inap adalah karena gagal jantung atau infark miokard. Pada “vulnerable phase” ini, efek pemberian ivabradine serupa dibandingkan dengan keseluruhan populasi dan pada pasien dengan gangguan berat fungsi ventrikel kiri, sehingga didapatkan penurunan angka kejadian kardiovaskular yang dapat dicegah.⁵

SHIFT study menunjukkan bahwa tidak hanya memperbaiki gejala, pemberian ivabradine pada gagal jantung kronik dengan fraksi ejeksi menurun bahkan memperbaiki prognosis.⁵ Namun, apakah pemberian ivabradine lebih dini pada pasien gagal jantung akut yang dirawat di rumah sakit sebelum pasien dipulangkan dapat memberikan manfaat yang sama masih bersifat kontroversial.

Terlepas dari sifatnya yang masih kontroversial, beberapa studi menunjukkan manfaat pemberian ivabradine dalam memperbaiki luaran klinis pada populasi gagal jantung akut. Pada *OPTIMIZE Heart Failure Programe*, sebagian dari pasien gagal jantung akut yang menerima ivabradine selain *beta-blocker* memiliki mortalitas dan rehospitalisasi akibat gagal jantung yang lebih rendah pada periode follow-up 1 tahun pasca-rawat.⁶

Studi *CONSTANTHE-DHF* menunjukkan manfaat pemberian ivabradine dalam menurunkan laju jantung dan memperbaiki fungsi sistolik ventrikel pada pasien yang menjalani rawat inap akibat gagal jantung akut dengan FEVKi menurun, yang tidak disertai tanda hipoperfusi atau kondisi hemodinamik yang buruk.⁷

Studi *ETHIC-AHF* menunjukkan bahwa pemberian ivabradine pada pasien gagal jantung akut dengan kondisi hemodinamik stabil dalam waktu 24-48 jam setelah perawatan tidak hanya membantu lebih banyak pasien mencapai target laju jantung tetapi juga memperbaiki FEVKi dan menurunkan kadar BNP setelah 4 bulan follow-up.⁷ Meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa penambahan ivabradine dalam waktu 48 jam setelah masuk rumah sakit tidak memiliki efek

terhadap peningkatan kejadian kardiovaskular yang merugikan (MACEs) pada pasien gagal jantung akut.⁷

Hasil dari studi yang lebih baru menunjukkan bahwa inisiasi ivabradine di rumah sakit berhubungan dengan penurunan angka kejadian keseluruhan gabungan *all-cause mortality* dan rehospitalisasi akibat gagal jantung. Manfaat yang lebih jelas tampak penurunan angka rehospitalisasi akibat gagal jantung dan *event free survival time* yang lebih panjang.⁸

Pada studi tersebut, penambahan ivabradine tidak serta merta menyebabkan underdosing dari *beta-blocker*. Bahkan pada kelompok gagal jantung akut yang mendapatkan ivabradine, setidaknya dalam waktu 3 bulan, lebih banyak pasien yang dapat mencapai dosis *beta-blocker* > 50% dari dosis target yang direkomendasikan oleh pedoman tatalaksana gagal jantung (27% vs 7.9%, p 0.009). Dan pada akhir *follow-up*, terdapat proporsi yang lebih besar pada kelompok yang mendapatkan ivabradine yang dapat mentoleransi dosis *beta-blocker* yang lebih tinggi (31.7% vs 11.1%, p 0.01).⁸

Terlepas dari keterbatasan studi yang bersifat retrospektif, studi tersebut menunjukkan bahwa pada pasien gagal jantung akut yang stabil, ivabradine menunjukkan potensi manfaat dalam menurunkan kejadian rehospitalisasi akibat gagal jantung dan luaran klinis akhir secara keseluruhan.⁸

Daftar Pustaka

1. Bohm M, Bewarder Y, Kindermann I, Slawik J, Wintrich J, Werner C. Optimization of heart failure treatment by heart rate reduction. *Int J Heart Fail*. 2020. Jan; 2(1):1-11
2. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong P. Meta-analysis: beta blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 784-794
3. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
4. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11-22.
5. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
6. Lopatin YM, Cowie MR, Grebennikova AA, Sisakian HS, Pagava ZM, Hayrapetyan HG, et al. Optimization of heart rate lowering therapy in hospitalized patients with heart failure: insight from the Optimize Heart Failure Care Program. *Int J of Cardiol* 2018; 113-117
7. Liu YX, Chen W, Lin X, Zhu YL, Lai JZ, Li JY, et al. Initiating ivabradine during hospitalization in patients with acute heart failure: A real-world experience in China. *Clin Cardiol*. 2022; 45: 928-935
8. Liao CT, Huang JL, Liang HW, Chung FP, Lee YH, Lin PL, et al. The association between ivabradine and adverse cardiovascular events in acute decompensated HFrEF patients. *ESC Heart Failure*. 202. DOI: 10.1002/ehf2.13536

PRACTICAL INSIGHTS TO TAILORED THERAPIES IN HIGH HEART RATE HF PATIENTS AT DISCHARGE

Irnizarifka, dr., SpJP, SubSp Ar.(K), FIHA, FAPSC, FAsCC, FHFA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK UNS

Rumah Sakit UNS

dr.irnizarifka@staff.uns.ac.id

Abstrak

Gagal jantung merupakan terminal akhir dari seluruh penyakit kardiovaskular yang ada, dengan jumlah penderitanya yang semakin meningkat setiap tahunnya di seluruh dunia. Selain memiliki angka mortalitas yang tinggi, gagal jantung juga memiliki beban terhadap ekonomi yang tinggi. Untuk menurunkan beban ekonomi tersebut, optimalisasi pengobatan menjadi hal yang penting, guna untuk menurunkan risiko mortalitas dan rehospitalisasi berulang pada penderita gagal jantung, yang salah satunya dilakukan dengan pemberian pengobatan sesuai dengan pedoman tatalaksana gagal jantung (*Guidelines-Directed Medical Therapy* [GDMT]). Walaupun demikian, terdapat beberapa faktor lain yang turut menjadi perhatian ketika pasien gagal jantung datang ke fasilitas kesehatan, salah satunya adalah detak jantung ketika istirahat (*Resting Heart Rate* [RHR]).

Kata Kunci : *resting heart rate, gagal jantung, prognosis, guidelines-directed medical therapy*

Pendahuluan

Gagal jantung merupakan terminal akhir dari seluruh penyakit kardiovaskular yang ada, dengan jumlah penderitanya yang semakin meningkat setiap tahunnya di seluruh dunia. Sebuah studi menunjukkan bahwa pada tahun 2017, jumlah prevalensi penderita gagal jantung di seluruh dunia mencapai 64,3 juta penderita, dimana angka ini mengalami peningkatan sebesar 91,9% dibandingkan dengan prevalensi penderita gagal jantung pada tahun 1990.¹ Studi lain juga menunjukkan bahwa insidensi gagal jantung mencapai 1-20 kasus per 1000 populasi, dengan tingkat mortalitas mencapai 15-30% dalam 1 tahun pertama.² Selain memiliki angka mortalitas yang tinggi, gagal jantung juga memiliki beban terhadap ekonomi yang tinggi, dimana biaya layanan kesehatan tahunan penderita gagal jantung dapat mencapai €25.000 per tahun, yang mayoritasnya merupakan biaya yang dikeluarkan ketika pasien mengalami perawatan di rumah sakit.² Dengan tingginya angka beban ekonomi yang ditimbulkan gagal jantung, maka optimalisasi pengobatan menjadi hal yang penting, guna untuk menurunkan risiko mortalitas dan rehospitalisasi berulang pada penderita gagal jantung, yang salah satunya dilakukan dengan pemberian pengobatan sesuai dengan pedoman tatalaksana gagal jantung (*Guidelines-Directed Medical Therapy* [GDMT]).^{3,4} Sebuah *systematic review* mengenai penggunaan GDMT, sesuai dengan pedoman tatalaksana gagal jantung saat ini, menunjukkan bahwa pemberian GDMT pada penderita gagal jantung dengan ejection fraction rendah dapat menurunkan risiko *all-cause mortality, cardiovascular-related mortality*, maupun

rehospitalisasi berulang akibat gagal jantung.⁵ Walaupun pemberian GDMT dapat memberikan manfaat yang besar dalam hal menurunkan tingkat mortalitas dan rehospitalisasi, namun, terdapat beberapa faktor lain yang turut menjadi perhatian ketika pasien gagal jantung datang ke fasilitas kesehatan, salah satunya adalah detak jantung ketika istirahat (*Resting Heart Rate* [RHR]).

***Resting Heart Rate* dan Risiko Penyakit Kardiovaskular**

Hubungan antara RHR dengan penyakit kardiovaskular sudah lama diketahui, dimana semakin tinggi tingkat RHR, maka akan turut meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas dari penyakit kardiovaskular.⁶ Hal ini dikaitkan dengan adanya overaktivitas dari sistem saraf simpatis. Sistem saraf simpatis sendiri aktif karena dibutuhkannya mekanisme kompensasi untuk mempertahankan stabilitas dari hemodinamik tubuh dan mempertahankan perfusi ke berbagai jaringan tubuh melalui berbagai mekanisme neurohormonal. Namun, seiring berjalannya waktu, mekanisme ini akan menimbulkan dampak negatif pada struktural maupun fungsional alami tubuh.⁷ Contoh klasik dari hal ini adalah overaktivitas simpatis pada kasus gagal jantung, dimana sistem saraf simpatis memberikan mekanisme berupa peningkatan kontraktilitas miokardium, frekuensi detak jantung, vasokonstriksi, serta retensi cairan dan natrium, dimana mekanisme ini akan mampu mempertahankan hemodinamik walau jantung mulai mengalami penurunan fungsi pompa.⁷ Seiring berjalannya waktu, paparan terhadap aktivitas simpatis yang berlebihan akan menimbulkan permasalahan pada sistem kardiovaskular, antara lain meningkatkan *preload* dan *afterload*, menurunkan perfusi miokardium, menimbulkan kondisi pro-aritmogenik, yang pada akhirnya akan menimbulkan permasalahan kardiovaskular.⁷ Pengaruh RHR terhadap prognosis juga didapatkan pada studi Kailuan, yang melibatkan lebih dari 90.000 partisipan, dimana risiko kardiovaskular pada kelompok RHR kuintil tertinggi hampir sama jika dibandingkan dengan kelompok kuintil paling rendah, namun, didapatkan risiko kematian oleh berbagai sebab lebih tinggi 18% pada kelompok kuintil tertinggi.⁸

***Resting Heart Rate* dan Gagal Jantung**

Pada penderita gagal jantung dengan eaksi fraksi yang rendah, RHR yang tinggi diasosiasikan dengan mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi pada pasien dengan irama sinus. Walaupun peningkatan RHR merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya kematian pada pasien dengan penyakit jantung iskemik, hubungan antara RHR dengan tingkat mortalitas yang terjadi pada pasien dengan gagal jantung jauh lebih kompleks.⁹ Hal ini diperkirakan terjadi karena timbulnya kematian dipengaruhi berbagai hal, antara lain adalah *sudden cardiac death* (SCD) dan kematian akibat kegagalan pompa jantung.⁹ Kegagalan pompa jantung sendiri meningkat secara proporsional dengan progresi dari disfungsi ventrikel, sedangkan SCD tidak proporsional terhadap derajat berat dari kelas fungsional gagal jantung.⁹ Bukti pengaruh RHR terhadap progresifitas gagal jantung sendiri dapat terlihat pada kasus *Tachycardia-Induced Cardiomyopathy* (TIC), dimana RHR yang tinggi dapat menimbulkan disfungsi jantung, dan hal ini dapat bersifat reversibel dengan dilakukannya normalisasi dari RHR melalui pemberian medikasi maupun tindakan ablasi.⁹ Secara eksperimental, hal serupa juga dibuktikan dengan dilakukannya *atrial* maupun *ventricular-pacing* pada tingkat 240-280 kali per menit selama 2 minggu pada hewan coba anjing, dimana pada akhir studi didapatkan bahwa *pacing* tersebut menimbulkan disfungsi sistolik biventrikular yang berat,

seperti mekanisme TIC pada manusia.¹⁰ Hal ini juga terlihat pada *Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT) Trial*, dimana pemberian Ivabradine pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah dengan RHR di atas 70 kali per menit dengan irama sinus, dapat memberikan hasil luaran yang lebih baik dalam hal kematian akibat kardiovaskular atau admisi akibat perburukan dari gagal jantung.¹¹ Sebuah meta-analisis juga menunjukkan bahwa tingkat penurunan RHR memiliki peran yang vital dalam menggunakan penyekat reseptor beta dalam tatalaksana gagal jantung, dimana analisa *hazard regression model* menunjukkan penurunan RHR sebesar 5 kali per menit dapat memberikan penurunan risiko mortalitas sebesar 14% pada pemberian penyekat reseptor beta.¹² Sebuah studi lain menunjukkan bahwa peningkatan RHR dikaitkan dengan peningkatan *N-terminal-pro-Brain-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP)* yang signifikan secara statistik.¹³ Pada penelitian berbeda yang dilakukan di Taiwan menunjukkan, bahwa penurunan RHR dapat mempengaruhi luaran jangka panjang pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa pada pasien dengan penurunan RHR minimal 20 kali per menit setelah *discharge* ketika rawat inap terakhir kali dibandingkan saat admisi, memiliki prognosis yang lebih baik secara signifikan.¹⁴

Kesimpulan

Resting Heart Rate (RHR) merupakan suatu faktor yang tidak dapat diabaikan dan dapat menjadi faktor risiko independen terjadinya penyakit kardiovaskular, yang turut mempengaruhi luaran dan progresifitasnya, terutama pada pasien gagal jantung, sehingga RHR dapat menjadi salah satu sasaran yang menjadi tolak ukur keberhasilan dari terapi yang diberikan, dalam usaha untuk menurunkan tingkat mortalitas dan morbiditas dari penderita gagal jantung.

Daftar Pustaka

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Much AA, Lotan D, Grupper A, Younis A, Dai H. Burden of Heart Failure and Underlying Causes in 195 Countries and Territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1682-1690.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global Burden of Heart Failure : A Comprehensive and Updated Review of Epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2022;0:1-16.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Liero MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S. 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). *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
4. Deswal A, Drazner MH, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O. 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.*; 2022.
5. Tromp J, Ouwerkerk W, Veldhuisen DJ Van, Hillege HL, Richards AM, Meer P Van Der, Anand IS, Lam CSP, Voors AA. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. 2022;10.
6. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G. Heart Rate as a Predictor of Cardiovascular Risk. *Eur J Clin Invest.* 2018;48.
7. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic Activation in Cardiovascular Disease : Evidence , Clinical Impact and Therapeutic Implications. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:1367-1375.
8. Liu X, Cui L, Wang A, Wang X, Song Q, Li S, Shi J. Cumulative Exposure to Ideal Cardiovascular Health and Incident Diabetes in a Chinese Population : The Kailuan Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5.
9. Hori M, Okamoto H. Heart Rate as a Target of Treatment of Chronic Heart Failure. *J Cardiol.* 2012;60:86-90.

10. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, Lanoce V, Ferraro N, Muhammad ALI, Reichek N. Experimental Congestive Heart Failure Produced by Rapid Ventricular Pacing in the Dog : Cardiac Effects. *Circulation*. 1987;75:857-867.
11. SHIFT Investigators. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study. *Lancet*. 2010;376:875-885.
12. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-Analysis : Beta-Blocker Dose, Heart Rate Reduction, and Death in Patients with Heart Failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-794.
13. Docherty KF, Shen L, Castagno D, Petrie MC, Abraham WT, Böhm M, Desai AS, Dickstein K, Køber L V, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Vazir A, Zile MR, Jhund PS, McMurray JJ V. Relationship between Heart Rate and Outcomes in Patients in Sinus Rhythm or Atrial Fibrillation with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:528-538.
14. Tsai M, Lin S, Kao Y, Lin H, Lin M, Peng J, Wang C, Wu VC, Cheng C, Lee Y, Hung M, Chen T. Optimal Heart Rate Control Improves Long-Term Prognosis of Decompensated Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Medicina (B Aires)*. 2023;59:1-12.

FOUNDATIONAL THERAPY IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: MAXIMIZING PATIENT BENEFITS IN CLINICAL PRACTICE

Anggoro Budi Hartopo, dr., M.Sc, Ph.D., SpPD, SpJP(K)

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada – RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia.

Email: a_bhartopo@ugm.ac.id

ABSTRAK

Gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (GJpFE) masih mempunyai angka kesakitan dan kematian tinggi. Terapi pondasi GJpFE membentuk suatu landasan terapi dengan empat agen farmakologis, yaitu : kombinasi penyekat reseptor angiotensin dan penghambat neprilisin (ARNI), penyekat beta (BB), agonis reseptor mineralokortikoid (MRA) dan penghambat sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2i). Tatalaksana simultan dari keempat agen farmakologis ini mampu memaksimalkan benefit bagi pasien dengan GJpFE karena dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian secara bermakna. Inisiasi cepat untuk segera mendapatkan benefit ini perlu dilakukan guna memberikan tatalaksana simultan dari terapi pondasi tersebut.

Kata kunci: gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi; terapi pondasi

PENDAHULUAN

Terapi pondasi pada gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (GJpFE) merupakan tatalaksana kunci farmakologis sebagai penyelamat jiwa pada pasien dengan GJpFE. Terapi pondasi ini harus merupakan landasan tatalaksana agen farmakologi dan perangkat yang diberikan pada pasien dengan GJpFE, karena bukti-bukti ilmiah yang dihasilkan dari penelitian-penelitian memberikan benefit yang bermakna. Gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi hingga saat ini masih mempunyai angka kesakitan dan kematian tinggi, dikarenakan sangat kompleksnya sindroma penyakit ini. Terapi pondasi ini membentuk suatu landasan yang berupa terapi farmakologis yang bekerja pada lima mekanisme kompleks pada GJpFE melalui empat macam agen farmakologis, yaitu: (1) kombinasi penyekat reseptor angiotensin dan penghambat neprilisin (ARNI), (2) penyekat beta (BB), (3) agonis reseptor mineralokortikoid (MRA) dan (4) penghambat sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2i). Tatalaksana simultan dari keempat agen farmakologis ini mampu memaksimalkan benefit bagi pasien dengan GJpFE karena dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian secara bermakna.

Penulisan makalah singkat ini dimaksudkan untuk memberikan gambaran mengenai terapi pondasi pada GJpFE dan rekomendasi metode pemberian terapi pondasi tersebut sehingga pemberian secara simultan dapat segera dilakukan untuk memaksimalkan benefit bagi pasien dengan GJpFE.

TERAPI PONDASI GAGAL JANTUNG DENGAN PENURUNAN FRAKSI EJEKSI

Pedoman praktik klinis pada GJpFE di berbagai negara baru-baru ini telah merekomendasikan penggunaan terapi pondasi GJpFE sebagai landasan tatalaksana yang harus diberikan. Terapi pondasi GJpFE meliputi empat macam agen farmakologis, yaitu: (1) kombinasi penyekat reseptor angiotensin dan penghambat neprilisin (ARNI), (2) penyekat beta (BB), (3) agonis reseptor mineralokortikoid (MRA) dan (4) penghambat sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2i). Gambar 1 menunjukkan empat agen farmakologis sebagai terapi pondasi GJpFE.



Gambar 1. Empat agen farmakologis sebagai terapi pondasi pada gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi

Pemberian keempat kombinasi agen farmakologis tersebut sebagai terapi pondasi GJpFE mampu meningkatkan usia harapan hidup pasien hingga mencapai median 6 tahun, dibandingkan terapi tanpa kombinasi keempat agen tersebut. Disamping jenis agen farmakologis yang diberikan, cara pemberian agen farmakologis tersebut menentukan keberhasilan terapi dan memberikan benefit yang maksimal kepada pasien GJpFE.

METODE SEKUENSIAL PADA PEMBERIAN TERAPI PONDASI GJpFE

Pada pedoman praktik klinis terdahulu, cara pemberian terapi pondasi GJpFE dilakukan dengan metode sekuensial. Metode ini, terapi pondasi diberikan secara berurutan, berdasarkan penelitian klinis yang diacu. Metode sekuensial yang biasa diberikan adalah sebagai berikut: mulai terapi GJpFE dengan pemberian penghambat angiotensin-converting enzyme (ACEi) atau penyekat reseptor angiotensin (ARB), diikuti dengan penambahan BB dan kemudian MRA. Apabila pasien masih mengeluhkan gejala atau simptomatis, maka ACEi atau ARB digantikan dengan ARNI. Apabila dengan regimen terapi tersebut masih mengeluhkan gejala, maka SGLT2i baru mulai ditambahkan.

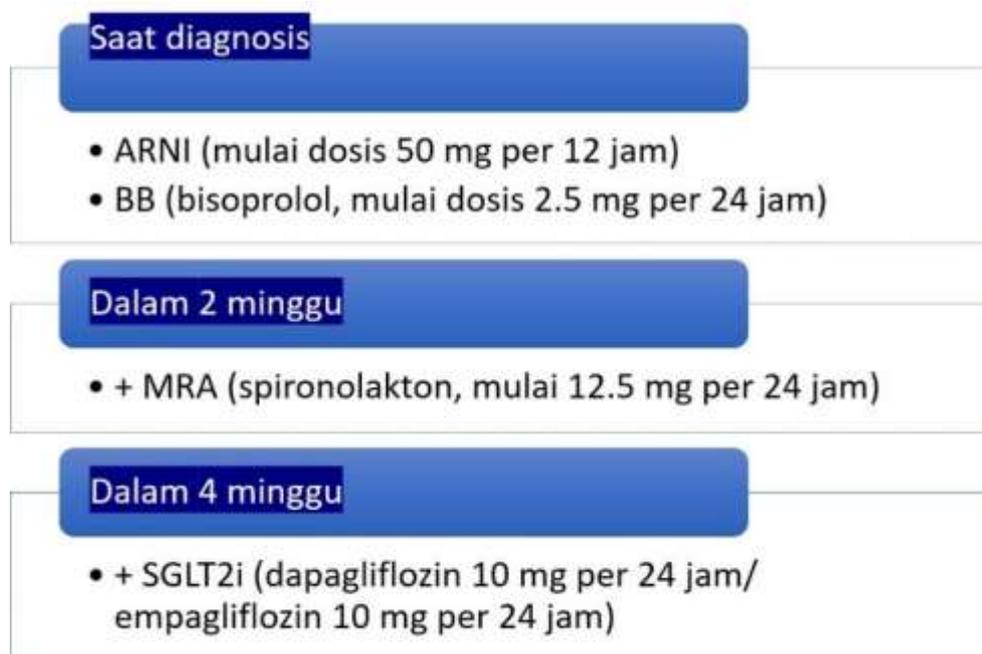
Pemberian masing-masing agen farmakologis tersebut juga membutuhkan penyesuaian dosis untuk mendapatkan efek terapi yang maksimal dan pasien tidak mengeluhkan atau menunjukkan efek

samping atau tolerabilitas terhadap masing-masing agen farmakologis tersebut. Dosis maksimal yang masih dapat ditoleransi oleh pasien dengan GJpFE merupakan target terapi yang direkomendasikan, namun pada pemberian dengan metode sekuensial hal tersebut menyebabkan terlalu lamanya efek benefit maksimal yang didapatkan oleh pasien, dimana dibutuhkan 6 sampai 12 bulan untuk melakukan titrasi dosis sebelum semua agen farmakologis dalam terapi pondasi dapat diberikan.

METODE INISIASI CEPAT PADA PEMBERIAN TERAPI PONDASI GJPF

Metode sekuensial yang konvensional di atas merupakan salah satu penyebab terapi pondasi GJpFE menjadi tidak optimal dan kurang dimanfaatkan (underutilize). Metode inisiasi cepat dengan terapi fondasi mulai mendapatkan tempat dan telah didokumentasikan dalam konsensus para ahli atau pedoman praktis klinik. Inisiasi cepat diperlukan mengingat terapi fondasi yang segera diberikan mampu mengurangi angka kesakitan dan kematian dengan cepat begitu terapi dimulai, tanpa menunggu efek dari agen farmakologi satu sama lainnya. Sehingga efek dari empat agen farmakologis dapat segera dirasakan oleh pasien secara maksimal. Empat agen farmakologis pada terapi fondasi mempunyai efek terapi yang independen satu sama lainnya dan penambahan dosis kecil dari semua agen tersebut akan saling bersifat menguatkan (aditif).

Rekomendasi dengan inisiasi cepat terapi pondasi GJpFE menyatakan bahwa keempat agen farmakologis, yaitu ARNI, BB, MRA dan SGLT2i, sudah harus mulai diberikan dalam waktu 4 minggu dari diagnosis HFpFE, kecuali apabila ada kontraindikasi. Contoh skema terapi yang bisa diberikan pada kasus baru pasien GJpEF tanpa iskemik yaitu ditampilkan dalam gambar 2.



Gambar 2. Skenario pemberian terapi fondasi dengan metode inisiasi cepat pada kasus gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi tanpa iskemik.

KESIMPULAN

Terapi fondasi untuk gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi yang terdiri dari empat agen farmakologis yaitu kombinasi penyekat reseptor angiotensin dan penghambat neprilisin (ARNI), penyekat beta (BB), agonis reseptor mineralokortikoid (MRA) dan penghambat sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2i), telah terbukti memberikan benefit menurunkan angka kesakitan dan kematian. Inisiasi cepat dengan pemberian simultan keempat agen farmakologis tersebut perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan benefit maksimal bagi pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi.

Daftar Pustaka

1. Brooksbank JA, Faulkenberg KD, Tang WHW, Martyn T. Novel strategies to improve prescription of guideline-directed medical therapy in heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2023;25(5):93-110.
2. McMurray JJV, Docherty KF. Insights into foundational therapies for heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Cardiol.* 2022;45 Suppl 1(Suppl 1):S26-S30.
3. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):882-894.
4. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
5. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M, et al. Optimizing foundational therapies in patients with HFrEF: how do we translate these findings into clinical care? *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(5):504-517.

REVEALING THE EVIDENCE-BASED MANAGEMENT OF ACUTE HEART FAILURE

Triwedya Indra Dewi, dr., SpJP-KIC, FIHA
Department of Cardiology and Vascular Medicine, Universitas Padjadjaran Bandung
T_indradewi@yahoo.co.id

Acute heart failure (AHF) is a heterogeneous and complex clinical syndrome with high morbidity and mortality. Patients transition from home to the emergency department, the hospital, and home again and require decisions surrounding diagnosis, treatment, and prognosis at each step of the way. Mortality remains high for AHF despite new HF therapies. AHF registries report in-hospital mortality ranging from 4% to 11%. The International Registry to Assess Medical Practice With Longitudinal Observation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF) study revealed a 1-year mortality for AHF admissions, ranging from 16% to 22%, depending on geographic location.¹

Acute coronary syndrome (ACS) was the precipitating event for 42% of patients with de novo HF data derived from EuroHeart Failure Survey II (EHFS II). Meanwhile, patients with known chronic HF, medication noncompliance, valvular disorders, and infections were common triggers for acute decompensation. Arrhythmias were the precipitating factor in one-third of hospitalizations.²

Classifications of Acute Heart Failure

Several AHF- classification systems have been developed, with varying degrees of practicality. The European Society of Cardiology (ESC) developed an AHF classification that differentiated patients into 6 categories (fig.1). The ESC Heart Failure Long-Term (ESC-HF-LT) Registry found differences in medical management and in-hospital mortality among the 6 groups.³ The Forrester acute heart failure classification was originally developed for patients with acute MI and is based on clinical and hemodynamic status. Patients are classified based on the absence or presence of peripheral hypoperfusion and pulmonary congestion, resulting in 4 hemodynamic profiles. However, there are several limitations to the Forrester classification: Successful classification

relies on accurate identification of hypoperfusion, and right ventricular failure and tricuspid regurgitation may limit its utility and accuracy.⁴

Figure 1. 2005 European Society of Cardiology acute heart failure classification and clinical characteristics.

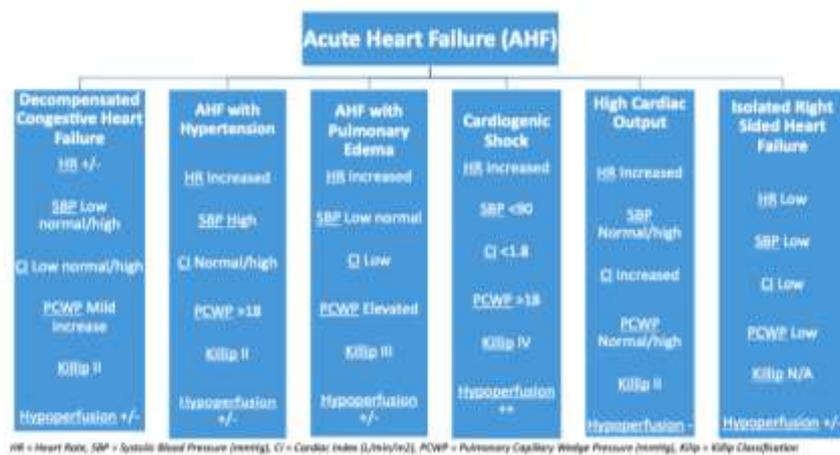


Figure 1. 2005 European Society of Cardiology acute heart failure classification and clinical characteristics.

Workup and Investigation

Patients with AHF need to have initial workup to identify the etiology and monitor for complications. Natriuretic peptides levels need to be checked in all patients suspected with AHF.¹ In the acute setting, level BNP of <100 pg/mL, NT-proBNP of < 300 pg/mL, or MR-proANP of <120 pg/mL have high sensitivity to rule out AHF. Serum lactate is a useful marker of hypoperfusion and can identify patients AHF with cardiogenic shock.⁵ Thyroid-stimulating hormone should be checked in de novo AHF, as hyperthyroidism and hypothyroidism may precipitate AHF.

Echocardiography should be performed for de novo AHF within 48 hours and immediately in unstable patients to assess underlying cardiac structure and function. Other imaging modalities, such as cardiac magnetic resonance imaging, can further evaluate the etiology of AHF.¹ Routine pulmonary-artery catheterization for invasive hemodynamic evaluation is not recommended. The Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) trial demonstrated that adding pulmonary artery catheterization to standard management of HF have no improvement in outcomes with increased adverse events.⁶

Clinical Scoring Criteria

There are multiple clinical scoring criteria used to determine the severity and prognosis of AHF patients. The Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade (EHMRG) score estimates 7-day

mortality for ED presentations of AHF.⁷ The ADHERE score can be used to predict in-hospital mortality for admitted patients with AHF. Its use is limited to admitted patients with AHF.⁸ The European Collaboration on Acute Decompensated Heart Failure (ELAN-HF) score predicts 180-day all-cause mortality after hospitalization for AHF. The ELAN-HF score has been validated and is an excellent predictor of 6-month all-cause. Similar to the ADHERE score, its use is limited to patients admitted with AHF mortality.⁹

Management of Acute HF

Acute heart failure is a life-threatening condition, and need early management of hemodynamic stabilization and relief of symptoms. Cardiogenic shock and respiratory failure must be immediately identified and treated. The cause of of AHF must be recognized and treated. Subsequently, treatment focuses on hemodynamic stabilization and relief of congestion. In most cases, acute decompensation is precipitated by pulmonary or systemic congestion. Treatment may stabilize the patient and improve symptoms. However, the outcome remains unsatisfactory. Thus, many randomized controlled trials were designed to improve either short or long-term survival with pharmacologic treatment, but results were almost neutral or negative.³

Oxygen therapy should only be administered in hypoxemic patients, as it may increase vascular resistance and reduce cardiac output. Noninvasive positive pressure ventilation (bilevel positive airway pressure or CPAP) should be considered for patients with pulmonary edema and respiratory. When non invasive option fail, endotracheal intubation should be considered.³

Diuretics are the cornerstones of AHF treatment for congestion . Urinary sodium at 6 hours after the initiation of loop-diuretic therapy is strongly correlated with urinary volume at 24 hours and with long-term all-cause mortality. Loop diuretics is the first line therapy for symptom relieves. The initial dose of intravenous furosemide should be equal to or superior to the patient's usual oral dose. When urine output remains low, the initial dose of furosemide should be doubled. Additional diuretic should be considered if urine output remains low. Diuretic resistance often represents a challenge in decongestion.¹⁰

Thiazide and thiazide-like diuretics block the sodium-chloride cotransporter in the distal convoluted tubule. The most used thiazide-like diuretic in the United States is metolazone. Thiazide-like diuretics side effect are hypokalemia, hyponatremia, and worsening renal function.¹¹

The Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure (ATHENA-HF) trial demonstrated higher-vs lower-dose spironolactone was not superior in reducing NT-proBNP or increasing urine output at 96 hours. A possible explanation is that spironolactone is a

prodrug, which acts 48 to 72 hours after intake, and the duration of the follow-up was likely inadequate. Results were consistent among patients with renal dysfunction and in those at risk for poor response to standard diuretic therapy.¹²

The carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide inhibits sodium reabsorption in the proximal tubule. Further beneficial effects may be related to increased delivery of chloride to the macula densa, which decreases neurohormonal and activation renin secretion and shown favourable results in small studies.¹³

Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in chronic heart failure have shown short and long-term benefits in those with or without diabetes. SGLT2 inhibitors act at the level of the proximal tubule, causing glycosuria and natriuresis, but shown no activation of renin secretion by the macula densa. In AHF, early initiation of empagliflozin reduced the incidence of AKI and diuretic dose requirements.¹⁴

A V2-receptor antagonist tolvaptan might play a role in AHF due to increased vasopressin in AHF. In the EVEREST trial, tolvaptan failed to improve long-term outcomes, despite improvement patient's congestion. Therefore tolvaptan should be limited to patients with fluid overload with severe hyponatremia (<130 mmol/l).¹⁵

The addition of hypertonic saline solution (HSS) to furosemide still can be considered given in refractory decompensated HF even though the evidence is limited. In a meta-analysis of randomized controlled trials of patients treated with HSS vs high-dose furosemide, HSS had lower all-cause mortality, lower HF readmissions, shorter length of stay, greater weight loss, and preserved renal function. HSS was also associated with higher urine output and weight loss in patients with diuretic resistant AHF.¹⁶

Vasodilators are the most used drugs for the treatment of AHF after diuretic. Arterial vasodilation reduces afterload and LV and right-ventricular filling pressures. Increased venous capacitance reduces preload and allows redistribution of fluid away from the pulmonary circulation. Vasodilators are indicated when the systolic blood pressure is >100 mmHg. Intravenous vasodilators used in clinical practice are nitrates (nitroglycerin and sodium nitroprusside) and nesiritide. In the Vasodilatation in the Management of Acute CHF (VMAC) trial, nesiritide improved dyspnea and reduced pulmonary artery wedge pressure more than nitrates. However, no reduction in mortality or HF rehospitalization was seen in the ASCEND-HF trial.^{1,17}

The Goal-Directed Afterload Reduction in Acute Congestive Cardiac Decompensation (GALACTIC) trial questioned the safety of vasodilators. Vasodilators were associated with increased all-cause

mortality; rehospitalization for HF; as well as rates of worsening renal function, headache, dizziness and hypotension. Ularitide, a newer vasodilator, was tested in the Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure (TRUE- AHF) and failed to show any significant effect on long-term cardiovascular mortality or a hierarchical composite endpoint.^{1, 17}

Serelaxin was evaluated in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF-2) trial and failed to show significant effect on cardiovascular mortality with a slight reduction in-hospital worsening HF. Further research is required with these therapies.

AHF registries show intravenous inotropic agents are administered to 6% to 12% of patients with AHF, with wide variation in practice. The administration of traditional inotropic agents is associated with an increase in ventricular rate, ventricular tachyarrhythmias, atrial fibrillation, and myocardial ischemia. Multiple retrospective analyses have demonstrated increased mortality with inotropes. Therefore, inotropes are only indicated when patients have signs of hypoperfusion and low cardiac output.

Inotropes currently used in clinical practice are classified as calcitropes, acting through an increase in intracellular calcium concentration (a mechanism likely causing their adverse effects). These include b-adrenergic agonists (dopamine, dobutamine, epinephrine, and norepinephrine) and phosphodiesterase type III inhibitors (PDEI) (milrinone and enoximone), both acting through an increase in intracellular cyclic adenosine monophosphate levels, which cause the release of calcium from the sarcoplasmic reticulum and the calcium-sodium exchange at the sarcolemma level. Levosimendan, acting through calcium sensitization of the contractile apparatus, and istaroxime, acting through an increase in sarcoplasmic reticulum ATPase activity, are also classified as calcitropes. Levosimendan did not improve outcomes compared with placebo or dobutamine, although these results may be confounded by the administration of high doses in patients with low blood pressure.¹

Myotropes increase actomyosin interaction and prolong the LV ejection time. Oral omecamtiv mecarbil has demonstrated favourable outcomes in patients with chronic HF, although it did not demonstrate improvement in dyspnea in AHF.

Treatment of AHF After Stabilization

Neurohormonal antagonists may be less tolerated in recent AHF, as patients may develop hypotension; worsening renal function; and, in the case of b-blockers, be more sensitive to their negative inotropic effects. However, initiation of both oral therapies before discharge is an independent predictor of favourable outcomes.

Initiation of sacubitril-valsartan compared with enalapril in patients with HFrEF hospitalized for AHF resulted in lower NT-proBNP levels and reduced rehospitalizations. Compared with patients with chronic HFrEF, patients with de novo HF are more likely to achieve target dose of sacubitril-valsartan, with a larger decrease in NT-proBNP and better clinical course.

The Effect of Sotagliflozin on Clinical Outcomes in Hemodynamically Stable Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure (SOLOIST-WHF) trial showed that sotagliflozin administered before or early after discharge reduced the risk of cardiovascular deaths, hospitalizations, and revisits for HF compared with placebo in AHF.

The A Randomised, Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalisations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure (AFFIRM-AHF) trial showed that intravenous ferric carboxymaltose improved outcomes in hospitalized patients with AHF, LVEF <50%, and concomitant iron deficiency.¹

Daftar Pustaka

1. Gupta AK, Tomasoni D, Sidhu K, Metra M and Ezekowitz JA. Evidence-Based Management of Acute Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2021;37:621-631.
2. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L and Investigators obotES. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European Heart Journal.* 2006;27:2725-2736.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P and Group ESD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37:2129-2200.
4. Chapman B, DeVore AD, Mentz RJ and Metra M. Clinical profiles in acute heart failure: an urgent need for a new approach. *ESC Heart Fail.* 2019;6:464-474.
5. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva-Cardoso J, Carubelli V, Di Somma S, Tolppanen H, Zeymer U, Thiele H, Nieminen MS and Mebazaa A. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:501-9.
6. Pandey A, Khera R, Kumar N, Golwala H, Girotra S and Fonarow GC. Use of Pulmonary Artery Catheterization in US Patients With Heart Failure, 2001-2012. *JAMA Internal Medicine.* 2016;176:129-132.
7. Prediction of Heart Failure Mortality in Emergent Care. *Annals of Internal Medicine.* 2012;156:767-775.
8. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, ADHERE Scientific Advisory Committee SG and Investigators ft. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely

Decompensated Heart Failure Classification and Regression Tree Analysis. *JAMA*. 2005;293:572-580.

9. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Bettari L, Lazzarini V, Damman P, Tijssen JG and Pinto YM. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ÉLAN-HF Score. *Heart*. 2014;100:115-125.
10. 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.
11. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, Wilson FP and Testani JM. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High-Dose Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009149.
12. Greene SJ, Felker GM, Giczevska A, Kalogeropoulos AP, Ambrosy AP, Chakraborty H, DeVore AD, Fudim M, McNulty SE, Mentz RJ, Vaduganathan M, Hernandez AF and Butler J. Spironolactone in Acute Heart Failure Patients With Renal Dysfunction and Risk Factors for Diuretic Resistance: From the ATHENA-HF Trial. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;35:1097-1105.
13. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogné W and Mullens W. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21:1415-1422.
14. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferović J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S and Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22:196-213.
15. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C and Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan Investigators ft. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure The EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319-1331.
16. Fett JD, Christie LG, Carraway RD and Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1602-6.
17. Investigators PCftV. Vasodilatation in the Management of Acute CHF. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1531-40.

OPTIMIZING HFREF TREATMENT : FROM SPRINT TO MARATHON

Paskariatne Probo Dewi, dr., SpJP(K), FIHA

RS Gatot Soebroto Jakarta

paskariatne@gmail.com

Abstrak

Dalam 15-20 tahun terakhir, kemajuan ilmu pengetahuan dan penelitian mengenai farmakoterapi pada gagal jantung telah berkembang dengan sangat pesat. Saat ini farmakoterapi komprehensif gagal jantung fungsi fraksi ejeksi rendah (HFrEF) diprioritaskan pada pemberian 4 agen terapi yang dapat memodifikasi 5 jalur patobiologis HFrEF. Idealnya, optimalisasi terapi dilakukan pada semua pasien HFrEF sesegera mungkin dan mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi oleh pasien. Meskipun demikian, tatalaksana gagal jantung dengan berbagai macam pilihan terapi yang tersedia saat ini merupakan proses yang kompleks. Dan belum adanya panduan yang secara spesifik menjelaskan bagaimana farmakoterapi tersebut sebaiknya diinisiasi dan dititrasi seringkali menyebabkan pasien masih mendapatkan dosis obat yang lebih rendah daripada dosis yang telah terbukti efikasinya di studi klinis, ditambah keengganan klinisi mentitrasi dosis obat karena kekhawatiran terhadap efek samping yang mungkin terjadi. Pendekatan bersifat individual berdasarkan profil klinis dan hemodinamik masing-masing pasien memungkinkan tercapainya tatalaksana pasien yang lebih komprehensif dan memberikan hasil dan manfaat yang terbaik dalam perawatan gagal jantung berkelanjutan secara jangka panjang bagi pasien.

Kata kunci : gagal jantung, farmakoterapi, inisiasi, titrasi, optimalisasi

Pendahuluan

Manajemen pasien gagal jantung masih merupakan tantangan dalam praktek klinis sehari-hari dikarenakan kompleksnya strategi terapeutik, banyaknya komorbiditas, serta faktor kerapuhan (*frailty*) pasien terutama mereka yang sudah berada dalam stadium akhir penyakit. Pasien gagal jantung dengan fungsi fraksi ejeksi rendah (*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*, HFrEF) yang tidak menunjukkan gejala maupun tanda memburuknya fungsi jantung umumnya dianggap stabil secara klinis. Namun, tingkat rehospitalisasi dan kematian pada pasien HFrEF stadium awal tetap tinggi, bahkan pada pasien yang tampak stabil dan hanya memiliki gejala minimal.¹ Pemberian

guideline-directed medical therapy (GDMT) pada pasien HFrEF terbukti dapat memberikan manfaat dalam menurunkan angka rehospitalisasi dan mortalitas, sayangnya belum terdapat panduan yang secara spesifik menjelaskan bagaimana pendekatan terbaik dalam menginisiasi dan menguptitrasi farmakoterapi tersebut kepada pasien.²

Faktor utama yang membatasi inisiasi dan titrasi terapi gagal jantung meliputi tekanan darah yang rendah, denyut nadi yang rendah, gangguan fungsi ginjal, hiperkalemia, serta kondisi komorbid yang seringkali menyertai pasien gagal jantung. Inisiasi berbagai obat secara bersamaan juga dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping sehingga perlu pertimbangan dalam memilih strategi terapi yang tepat. Selain proses inisiasi, proses titrasi dan optimalisasi sesegera mungkin, idealnya dalam periode waktu 2 bulan, juga merupakan tantangan tersendiri yang harus dihadapi oleh para klinisi.²

Farmakoterapi pada HFrEF

Farmakoterapi telah terbukti dapat memperbaiki perjalanan alami pasien gagal jantung dengan fungsi fraksi ejeksi rendah (HFrEF). Tujuan utama terapi gagal jantung meliputi penurunan mortalitas, penurunan gejala, morbiditas dan hospitalisasi, serta perbaikan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.³

Dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan hasil penelitian, maka jumlah farmakoterapi untuk HFrEF telah berkembang dengan sangat pesat. Saat ini farmakoterapi HFrEF secara komprehensif diprioritaskan pada pemberian 4 agen terapi yang dapat memodifikasi 5 jalur patobiologis HFrEF. Keempat agen terapi tersebut meliputi : 1) Penghambat neprilysin dan reseptor angiotensin (*Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, ARNI*), baik sebagai terapi lini pertama maupun terapi pengganti dari penghambat enzim pengubah angiotensin (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEI*) atau penghambat reseptor angiotensin (*Angiotensin Receptor Blocker, ARB*); 2) Penyekat beta; 3) MRA (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist*); dan 4) penghambat SGLT2 (*Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, SGLT2i*)^{4,5}

Penelitian menemukan perbaikan kelangsungan hidup yang signifikan dengan strategi terapi komprehensif yang menggunakan penyekat beta, ARNI, MRA dan SGLT2i secara bersamaan dibandingkan terapi konvensional dengan penyekat beta dan ACEI/ARB. Pemberian terapi komprehensif dapat memberikan tambahan 1.4 tahun kelangsungan hidup pada pasien berusia 80 tahun, dan memberikan tambahan 6.3 tahun pada pasien berusia 55 tahun dibandingkan dengan terapi konvensional. Pasien dengan terapi komprehensif juga mengalami morbiditas terkait gagal

jantung yang lebih rendah. Penemuan ini menekankan pentingnya pemberian terapi komprehensif lebih dini pada pasien HFrEF.⁶

Namun hingga saat ini belum ada metode inisiasi dan titrasi obat yang lebih superior. Misalnya berdasarkan karakteristik klinis tertentu, mungkin lebih baik mentitrasi dosis obat dari golongan obat yang berbeda secara simultan (pendekatan paralel), dibandingkan mentitrasi sampai dosis maksimal salah satu golongan obat sebelum menginisiasi golongan obat lainnya (pendekatan sekuensial).⁵

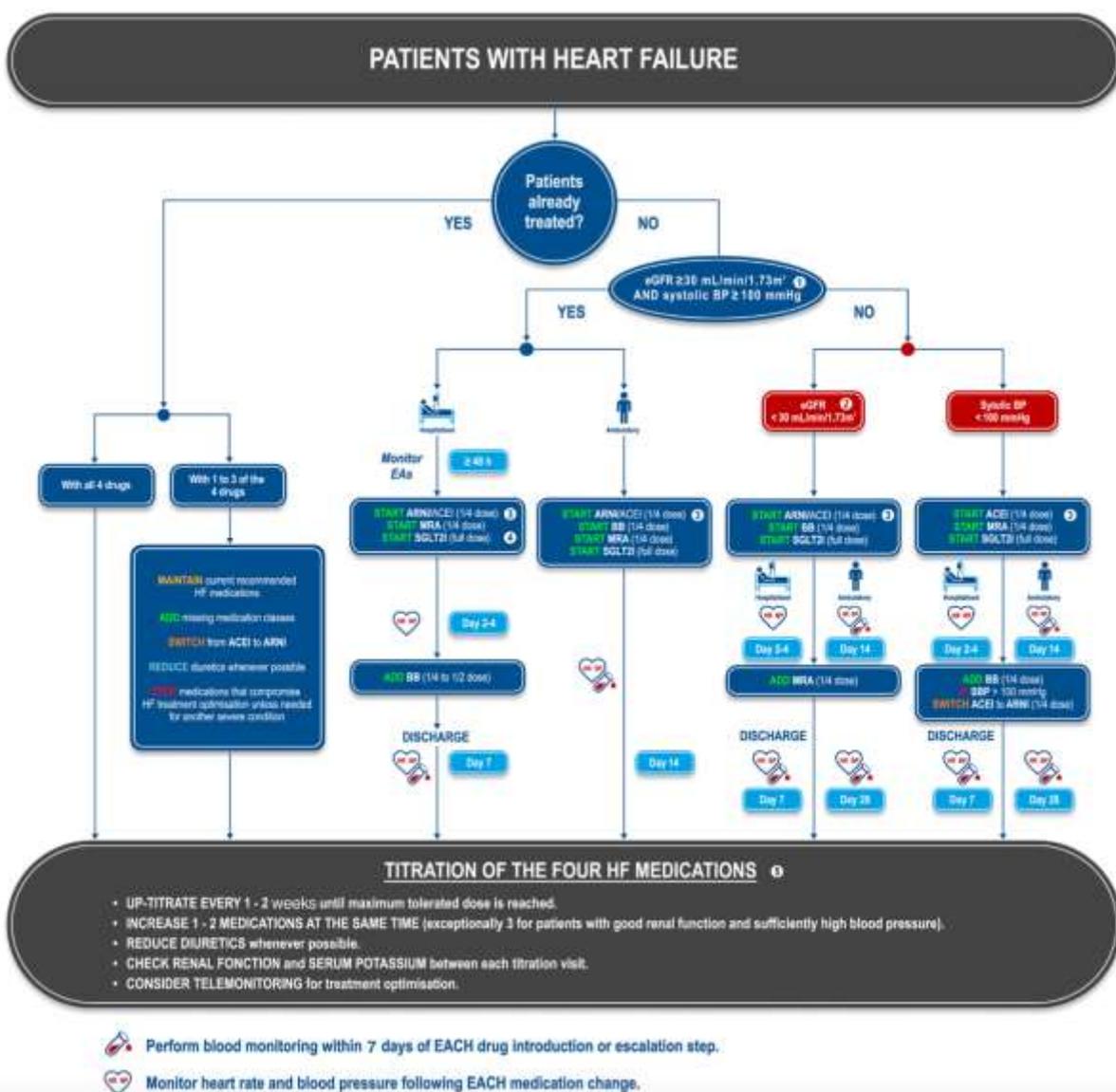
Mengingat manfaat yang sangat besar dari pemberian farmakoterapi, maka sangat penting untuk meningkatkan proporsi pasien yang memperoleh terapi optimal. Setiap upaya harus dilakukan untuk mentitrasi obat sesegera mungkin setelah diagnosis gagal jantung ditegakkan, dan sedapat mungkin mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi oleh pasien.⁵ Sayangnya, data menunjukkan bahwa sebagian besar pasien masih memperoleh penyekat beta, ACEI/ARB, MRA dan ARNI dengan dosis kurang dari 50% dosis target dalam pengamatan selama 12 bulan.⁷ Hambatan dalam proses uptitrasi GDMT mencapai dosis target diantaranya berasal dari para klinisi yang merasa pasien dalam kondisi sudah 'stabil' sehingga merasa proses uptitrasi tidak perlu dilakukan. Hambatan lain berasal dari sisi pasien yang intoleran terhadap kenaikan dosis obat (seperti terjadinya perburukan fungsi ginjal atau hiperkalemia) serta terdapatnya kondisi komorbid yang kompleks sehingga proses uptitrasi sulit dilakukan.⁸ Selain itu keterbatasan ketersediaan pelayanan kesehatan dan obat-obatan terutama di daerah terpencil juga merupakan salah satu faktor yang dapat menghambat proses uptitrasi GDMT ini.

Klinisi sebaiknya tidak menganggap keluhan pasien yang ringan dan 'stabilitas' gejala sebagai penanda prognosis pasien yang lebih baik. Karena pasien HFrEF yang keluhannya ringan pun akan tetap memiliki risiko mortalitas yang tinggi. Pasien HFrEF stadium C tanpa tanda dan gejala saat kontrol ke poliklinik memiliki risiko mortalitas sebesar 22% dalam 5 tahun. Angka ini lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien yang simtomatik (risiko mortalitas 40% dalam 5 tahun), namun tetap lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pasien yang tidak pernah menunjukkan tanda dan gejala sama sekali (stadium B, mortalitas 4% dalam 5 tahun).⁹ Bukti utama bahwa tidak ada pasien HFrEF yang benar-benar 'stabil' adalah karena gagal jantung merupakan penyakit yang progresif, sehingga meskipun pasien tidak menunjukkan tanda dan gejala yang jelas, namun nilai biomarker merefleksikan progresivitas tersebut. Sehingga kurang tepat untuk menggunakan istilah 'stabil' pada pasien HFrEF untuk mencegah mispersepsi bahwa stabilitas mengindikasikan prognosis yang lebih baik. Sebaiknya digunakan istilah 'terapi optimal vs tidak optimal' untuk membuat klinisi tetap

waspada bahwa optimalisasi GDMT merupakan satu-satunya cara untuk memperlambat dan menghentikan progresivitas penyakit.¹

Optimalisasi terapi HFrEF

Berikut adalah rekomendasi algoritma untuk inisiasi dan titrasi terapi HFrEF (gambar 1). Pemberian terapi diupayakan melalui pendekatan berdasarkan presentasi klinis heterogen yang berfokus pada faktor-faktor yang dapat mempengaruhi tolerabilitas terapi (gambar 2). Algoritma ini dapat diterapkan pada hampir semua pasien HFrEF, namun pada beberapa kelompok pasien dengan presentasi klinis yang lebih kompleks, maka algoritma ini dapat disesuaikan lagi secara lebih individual.²



Gambar 1. Algoritma inisiasi dan titrasi terapi pasien HFrEF. 1. Pasien dengan eGFR 30-40 ml/min/1.73m² harus dipantau secara ketat; 2. Perhatian khusus terhadap kadar potassium pada kelompok ini; 3. ARNI lebih dipilih dibandingkan ACEI karena golongan ARNI akan memungkinkan optimalisasi terapi lebih cepat. Namun, golongan ACEI dapat digunakan sebagai alternatif, terutama jika terdapat kontraindikasi penggunaan ARNI; 4. Pasien dengan riwayat takikardia ventrikel atau kontraksi ventrikel prematur, diutamakan mendapat penyekat beta terlebih dahulu dibandingkan ACEI sebagai langkah pertama terapi. Perhatian harus diberikan untuk pasien dengan tekanan darah sangat rendah atau terdapat instabilitas klinis; 5. Titrasi tidak bersifat mutlak, dan harus dilakukan penilaian berkala terhadap pemberian terapi dengan memperhatikan status kesehatan umum pasien pada setiap kunjungan *follow-up*. Meskipun dalam *follow-up* didapatkan perbaikan fraksi ejeksi, pemberian GDMT harus tetap dilanjutkan.²



Gambar 2. Algoritma inisiasi dan optimalisasi 4 pilar GDMT berdasar faktor-faktor yang mempengaruhi tolerabilitas terapi, dan kondisi yang perlu dimonitor untuk mencapai dosis optimal dalam 30 hari.²

Prinsip dasar algoritma (gambar 2) ini adalah sebagai berikut :

1. Memastikan bahwa ke-4 pilar GDMT diinisiasi sedini mungkin untuk menjadi dasar terapi efektif, meskipun dengan dosis rendah. Pendekatan ini lebih direkomendasikan dibandingkan pendekatan menginisiasi 1 atau 2 jenis obat dengan dosis maksimal.
2. Memastikan bahwa interval inisiasi dan langkah uptitrasi antara obat yang berbeda sesingkat dan seaman mungkin. Langkah titrasi yang cepat telah terbukti dapat memberikan manfaat penurunan mortalitas pada studi STRONG-HF.¹⁰
3. Memastikan bahwa waktu sejak inisiasi terapi pertama hingga mencapai dosis target untuk ke-4 pilar GDMT tidak melebihi 30 hari, dan pasien sudah menerima dosis terapi optimal yang stabil dalam periode waktu 2 bulan.

Beberapa faktor yang perlu diperhatikan dalam optimalisasi terapi pasien HFrEF adalah sebagai berikut :

1. Pertimbangan farmakologis

Berbagai golongan terapi memiliki target mekanisme patofisiologis yang berbeda, dimana ARNI/ACEI dan MRA menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron, dengan ARNI juga secara spesifik menghambat degradasi peptida natriuretik dan hormon vasoaktif lainnya. Penyekat beta terutama menargetkan sistem saraf otonom, namun juga dapat menghambat sintesis renin. Kemudian SGLT2i yang mulanya diketahui mencegah reabsorpsi glukosa dan natrium di ginjal, namun manfaatnya terhadap gagal jantung kemungkinan melibatkan mekanisme ekstrarenal yang lebih kompleks meskipun belum diketahui secara pasti. Dari perpektif farmakologis, tampaknya wajar untuk menargetkan tercapainya modulasi jalur patobiologis gagal jantung tersebut secara paralel, dibandingkan mencoba mencapai inhibisi maksimal hanya dari satu jalur saja.²

2. Pertimbangan efikasi

Inisiasi dini terapi setelah pasien didiagnosis sebagai gagal jantung atau setelah suatu episode dekomposisi sangat direkomendasikan untuk mengoptimalkan prognosis pasien. Hasil studi *post-hoc* dari beberapa uji klinis menunjukkan penurunan risiko yang cepat dan signifikan setelah diinisiasinya terapi. Dari studi PARADIGM-HF¹¹ yang membandingkan ARNI dengan enalapril, serta dari studi EMPEROR-Reduced¹² dan DAPA-HF¹³ didapatkan angka perawatan gagal jantung berulang yang menurun secara signifikan dalam periode 1 bulan setelah inisiasi terapi. Selain inisiasi terapi, faktor penting lainnya dalam hal penurunan mortalitas gagal jantung adalah kecepatan titrasi pengobatan. Dalam studi STRONG-HF¹⁰ sekitar 25.900 pasien gagal jantung yang dirawat dikelompokkan secara acak menjadi kelompok perawatan biasa versus kelompok perawatan intensitas tinggi. Kelompok perawatan intensitas tinggi menerima titrasi ke-4 pilar terapi secara

cepat untuk mencapai dosis optimal dalam periode 2 minggu setelah dipulangkan dari rumah sakit. Pendekatan titrasi dengan intensitas tinggi ini ternyata memiliki efikasi dan profil keamanan yang baik. Studi ini menunjukkan titrasi GDMT secara cepat dapat menurunkan risiko kematian karena semua penyebab dalam 180 hari secara signifikan.

3. Pertimbangan keamanan pemberian

Pasien gagal jantung memiliki presentasi klinis yang bervariasi dalam hal derajat kongesti, status hemodinamik serta fungsi ginjal, sehingga pemilihan dan pemberian terapi harus bersifat individual menyesuaikan dengan profil klinis dan hemodinamik masing-masing pasien agar proses optimalisasi GDMT berjalan secara aman dan mencapai manfaat yang terbaik.¹⁴

Berikut pembagian fenotipe pasien gagal jantung yang dapat membantu klinisi dalam memprioritaskan titrasi jenis terapi mana yang paling tepat dan sesuai (gambar 3):



Gambar 3.

Pendekatan individual berdasarkan fenotipe dan profil klinis pasien. Beberapa terapi perlu diturunkan, dihentikan sementara, atau ditambahkan sesuai karakteristik pasien meliputi tekanan darah, denyut nadi, ada/tidaknya fibrilasi atrium, penyakit ginjal kronik, serta hipertensi. Warna hitam : terapi yang harus diberikan pada pasien; warna merah : terapi yang sebaiknya diturunkan atau dihentikan; warna biru : terapi yang sebaiknya ditambahkan.

4. Komorbiditas

Kondisi komorbid seringkali dijumpai pada pasien gagal jantung, terutama diabetes mellitus, penyakit respirasi kronik, dan penyakit ginjal kronik. Pemberian obat gagal jantung secara bersamaan dengan obat untuk penyakit komorbid dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping sehingga perlu pertimbangan dalam memilih strategi terapi yang tepat. Pada pasien

dengan diabetes mellitus dan gagal jantung, pemberian SGLT2i selain dapat memperbaiki kontrol glikemik juga dapat memperbaiki fungsi kardiak. Golongan obat ini juga menunjukkan penurunan progresi penyakit dan mortalitas pada pasien penyakit ginjal kronik.²

Selain pemberian farmakoterapi, pasien HFrEF juga perlu dievaluasi mengenai kelayakannya menerima implantasi ICD (*Implantable Cardioverter Defibrillator*) atau CRT (*Cardiac Resynchronization Therapy*). Keputusan dilakukannya implantasi ICD meliputi penilaian risiko jangka pendek dan jangka panjang terjadinya kematian mendadak akibat aritmia ventrikel atau kematian akibat penyebab non-aritmia. Penilaian ini bersifat kompleks dan melibatkan banyak faktor meliputi ada tidaknya penyakit jantung iskemik, ada tidaknya jaringan parut, kerapuhan pasien, demensia, komorbiditas dan tingkat optimalisasi GDMT.⁵

Penilaian kembali fraksi ejeksi sebaiknya dilakukan 3 bulan setelah GDMT mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi. Penilaian risiko SCD (*sudden cardiac death*) baik karena penyebab aritmia atau non-aritmia harus dilakukan untuk mengestimasi risiko/manfaat dari implantasi ICD atau CRT.⁵

Dengan semakin banyaknya pilihan terapi untuk pasien HFrEF, besarnya manfaat klinis dari obat-obatan tersebut tentu saja harus diimbangi dengan tolerabilitas pasien, kemudahan penggunaan, availabilitas obat, serta biaya yang harus dikeluarkan. Baik pasien maupun dokter harus berdiskusi bersama dan sepakat mengenai manfaat lebih besar yang akan diperoleh dibandingkan risiko atau biaya yang harus dikeluarkan sebelum memulai jenis terapi tertentu.⁴

Karena kompleksnya manajemen pasien gagal jantung, maka pendekatan multidisiplin direkomendasikan di seluruh lini perawatan (baik di rumah sakit ataupun di rumah/komunitas) untuk mengurangi risiko rehospitalisasi serta mortalitas. Dokter jantung dapat bekerjasama dan berkoordinasi dengan perawat gagal jantung yang sudah terlatih untuk mengevaluasi terapi dan memantau kondisi secara *telemonitoring* sehingga pasien akan dapat memperoleh tatalaksana lebih dini jika terjadi episode perburukan dan mempercepat stabilisasi dari kondisi perburukan tersebut. Selain perawat, dibutuhkan juga kerjasama dengan dokter spesialis di bidang lain, ahli farmasi, ahli gizi, fisioterapis, psikolog, serta pekerja sosial di komunitas.¹⁵

Kesimpulan

Meskipun telah banyak kemajuan farmakoterapi untuk tatalaksana pasien HFrEF, namun angka rehospitalisasi dan mortalitas penyakit ini masih sangat tinggi. Memilih, menginisiasi dan mentitiasi

terapi gagal jantung dengan berbagai macam pilihan terapi yang tersedia saat ini merupakan proses yang kompleks dan seringkali dipersulit oleh intolerabilitas pasien terkait tekanan darah yang rendah, denyut jantung, gangguan fungsi ginjal, hiperkalemia, serta kondisi komorbid yang membuat semakin meningkatnya risiko efek samping akibat interaksi berbagai macam obat. Pendekatan yang bersifat individual berdasarkan profil klinis dan hemodinamik masing-masing pasien diharapkan dapat mencapai tatalaksana pasien yang lebih komprehensif. Saat ini, pendekatan pada pasien HFrEF bertujuan untuk memodulasi 5 jalur patobiologis gagal jantung : blokade beta adrenergic, inhibisi sistem renin-angiotensin-aldosteron, serta inhibisi neprilysin dan SGLT2, dengan 4 terapi utama (ARNI, penyekat beta, MRA dan SGLT2i). Inisiasi dan titrasi ke-4 pilar GDMT pada pasien gagal jantung dengan episode dekompensasi atau gagal jantung *de novo* sebaiknya tercapai dalam periode 2 bulan sejak diagnosis ditegakkan.

Setiap upaya harus dilakukan untuk mentitrasi obat-obatan GDMT agar dapat mencapai dosis target atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi dengan tujuan memberikan hasil dan manfaat yang terbaik dalam perawatan gagal jantung berkelanjutan secara jangka panjang bagi pasien.

Daftar Pustaka

1. Pascual-Figal D, Bayes-Genis A. The misperception of 'stable' heart failure. *European journal of heart failure*. 2018;20(10):1375-8.
2. Girerd N, Leclercq C, Hanon O, Bayes-Genis A, Januzzi JL, Damy T, et al. Optimisation of treatments for heart failure with reduced ejection fraction in routine practice: a position statement from a panel of experts. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023.
3. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(11):1342-433.
4. Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, Bristow M, Carson PE, Felker GM, et al. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart failure*. 2021;9(1):1-12.
5. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *The Canadian journal of cardiology*. 2021;37(4):531-46.
6. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121-8.
7. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2365-83.
8. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A Novel Approach to Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *The Canadian journal of cardiology*. 2021;37(4):632-43.

9. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115(12):1563-70.
10. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-52.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2020;383(15):1413-24.
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
14. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Bohm M, Bauersachs J, Ben Gal T, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2021;23(6):872-81.
15. Damy T, Chouied T, Delarche N, Berrut G, Cacoub P, Henry P, et al. Diagnosis and management of heart failure from hospital admission to discharge: A practical expert guidance. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2021.

MASALAH TAK TERJAWAB PADA KONGESTI RESIDUAL : BAGAIMANA BIOMARKER BISA MEMBANTU?

Dian Yaniarti Hasanah dr., SpJP, FIHA

RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita

deeboy2332@yahoo.com

Abstrak

Kongesti didefinisikan sebagai akumulasi cairan pada kompartemen intravaskular dan ekstrasvaskular sebagai dampak dari peningkatan tekanan pengisian jantung. Kongesti adalah prediktor utama untuk luaran yang buruk pada pasien gagal jantung. Sayangnya, kongesti ini sulit sekali dinilai terutama kongesti residual dan kondisi ini berkaitan dengan angka readmisi yang tinggi dalam 60 hari. Kombinasi penggunaan parameter klinis, pencitraan, dan biomarker sangat dibutuhkan untuk menilai kondisi kongesti terutama sebelum pasien dipulangkan. *N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide* (NT pro BNP) adalah biomarker yang tidak saja digunakan untuk diagnostik gagal jantung, namun juga dapat digunakan sebagai prediktor luaran gagal jantung serta bermanfaat untuk menilai resiko terjadinya residual kongesti.

Kata kunci : kongesti, residual, NT proBNP

Pendahuluan

Gagal jantung adalah masalah kesehatan dengan burden yang sangat tinggi secara global terutama karena angka readmisi yang tinggi.¹ Sebagian besar proses dekompensasi ini terjadi karena kongesti dan kongesti residual adalah salah satu masalah pada gagal jantung yang belum terpecahkan.² Kongesti tidak selalu identik dengan cairan berlebih namun juga karena redistribusi cairan yang lebih banyak disebabkan oleh peningkatan tekanan vena.³ Sebagian besar pasien yang masuk dengan kondisi gagal jantung akut dengan tanda dan gejala kongesti disebut sebagai kongesti klinis.⁴ Kongesti dapat menyebabkan kerusakan organ seperti kongesti ginjal dan disfungsi endotel serta mempunyai prognosis yang buruk terutama ketika kondisi kongestif ini menetap walaupun telah diterapi dengan diuretik yang adekuat atau disebut juga sebagai kongesti residual.⁵

Kongesti residual dan peran biomarker

Salah satu target yang harus dicapai pada pasien dengan gagal jantung akut sebelum dipulangkan adalah bebas dari kongesti dan merupakan terapi inti dalam tatalaksana gagal jantung akut karena sangat berhubungan dengan prognosis.¹ Studi DOSE, CARRESS-HF dan TRIAL, menunjukkan bahwa kongesti residual pada hari ke 7 atau ketika pasien akan dipulangkan ditemukan pada sebagian besar pasien dengan gagal jantung akut yang dirawat dan jelas berhubungan dengan luaran klinis yang buruk. Penulis dari studi PROTECT (*Placebo controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function*) melakukan analisis retrospektif menggunakan skor CCS (*Composite Congestive Score*) yang menunjukkan bahwa semakin tinggi skor CCS maka resiko

hospitalisasi semakin tinggi. Terdapat beberapa faktor yang berhubungan dengan kongesti residual yaitu insufisiensi fungsi ginjal, nilai baseline BNP yang tinggi, dan respon diuretik yang buruk.¹ Respon diuretik yang buruk banyak dikaitkan dengan kondisi gagal jantung lanjut, kongesti residual, dan gangguan fungsi ginjal yang juga merupakan prediktor kematian dan perawatan karena gagal jantung.⁵ Penelitian lain menunjukkan terdapat beberapa faktor yang berhubungan dengan kongesti residual pada hari ke-7 perawatan seperti angka Indeks Masa Tubuh (IMT) yang lebih tinggi, tekanan darah sistol dan diastol yang lebih rendah, lebih banyak pada populasi dislipidemia, diabetes, dan penyakit jantung koroner.⁵ Yang menarik juga adalah pasien dengan residual kongesti lebih sedikit diterapi dengan blokade neurohormonal.⁵

Penilaian residual kongesti lebih baik dikerjakan pada akhir perawatan karena derajat kongesti setiap pasien tidak sama, tergantung beberapa faktor seperti fungsi ginjal dan kepatuhan restriksi cairan dan garam. Optimalisasi kongesti sebelum rawat jalan sama pentingnya dengan tatalaksana kondisi gagal jantung akut dan sebaiknya pasien dipulangkan dalam kondisi kering, kecuali bila pasien tidak berespon adekuat terhadap terapi dekongesti yang optimal. Dalam kondisi demikian, klinisi harus meng eskalasi *Guideline Directed Medical Therapy* (GDMT) untuk membantu dekongesti karena eviden menunjukkan terapi gagal jantung komprehensif seperti *Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor* (ARNI) dan *Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors* (SGLT2 inhibitor) mempunyai komponen dekongestif.⁶ Penilaian status kongesti tidak bisa bergantung pada penilaian klinis semata, namun juga harus mengintegrasikan modalitas lain contohnya biomarker seperti NT pro BNP dan pencitraan seperti *Lung Ultra Sound*.⁷ Peptida natriuretik dapat digunakan untuk menilai terapi kongesti bersama dengan parameter lain, walau terdapat kendala biaya dengan penggunaan biomarker ini. Penurunan NT pro BNP $\leq 30\%$ sebelum rawat jalan menunjukkan kurangnya status dekongesti dan resiko rehospitalisasi dan atau kematian.⁸ Walaupun NT pro BNP ini sudah secara tegas berfungsi untuk alat diagnostik dan prognostik jangka panjang pada gagal jantung, namun penggunaannya masih terbatas.⁹ NT pro BNP disebutkan merupakan biomarker yang lebih sesuai daripada *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) dalam mengevaluasi prognosis dan monitor terapi terutama pada pasien yang mendapatkan ARNI, karena secara farmakologis ARNI meningkatkan kadar peptida natriuretik namun tidak berefek pada kadar NT pro BNP. Studi GUIDE-IT yang kriteria inklusinya adalah pasien dengan resiko tinggi (kontraktilitas jantung kiri $\leq 25\%$, NT pro BNP ≥ 2653 pg/mL, dan riwayat perawatan gagal jantung sebelumnya) yang membandingkan pasien berdasarkan nilai NT pro BNP menjadi kelompok yang mendapat perawatan intensif (optimal blokade neurohormonal dan eskalasi diuretik) dibandingkan terapi standar, gagal menunjukkan manfaat NT proBNP sebagai penuntun terapi dekongesti.¹⁰ Hal ini mendukung bahwa kuantifikasi kongesti terutama kongesti residual harus menggunakan multi parameter. Terdapat beberapa rekomendasi terkait pemakaian NT pro BNP pada setting klinis¹¹ :

- Nilai tunggal NT pro BNP > 5000 pg/mL untuk pasien gagal jantung yang dirawat merupakan prediktor kuat untuk mortalitas dan luaran yang lebih buruk. Semakin tinggi NT pro BNP, semakin buruk prognosis.

- Pengukuran NT pro BNP pada pasien gagal jantung dapat dilakukan ketika pasien admisi pertama dan ketika pasien akan dipulangkan, dengan nilai baseline NT pro BNP sebaiknya diukur secepat mungkin (dalam 24 jam setelah pasien masuk rawat).
- Penurunan NT pro BNP \geq 30% dari nilai admisi menunjukkan luaran yang lebih baik.

Kesimpulan

Residual kongesti adalah penyebab rehospitalisasi ulang dalam 60 hari setelah pasien dipulangkan. Penilaian status residual kongesti pada gagal jantung bersifat kompleks dan berhubungan kuat dengan luaran serta harus melibatkan multi parameter. Nilai NT pro BNP dan penurunan kadar NT pro BNP tidak dapat menjadi parameter tunggal untuk memulangkan pasien. NT pro BNP memberikan informasi tambahan untuk mendukung pembuatan keputusan klinik saat pasien admisi, akan dipulangkan dan di rawat jalan.¹¹

Daftar Pustaka

1. Aimo A, Vergaro G, Giannoni A and Emdin M. Wet is bad: residual congestion predicts worse prognosis in acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2018;258:201-202.
2. de la Espriella R, Santas E, Reiriz IZ, Górriz JL, Marcos MC and Núñez J. Quantification and treatment of congestion in heart failure: A clinical and pathophysiological overview. *Nefrología (English Edition)*. 2022.
3. Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9:e002922.
4. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L and Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *The American journal of medicine*. 2006;119:S3-S10.
5. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G and Davison BA. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *International journal of cardiology*. 2018;258:185-191.
6. Girerd N. Worsening renal function precedes and follows worsening heart failure. 2022.
7. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, Kenizou D, Maillier B, Nazeyrollas P and Roul G. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC: Heart Failure*. 2018;6:273-285.
8. McQuade CN, Mizus M, Wald JW, Goldberg L, Jessup M and Umscheid CA. Brain-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide discharge thresholds for acute decompensated heart failure: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2017;166:180-190.
9. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, Burkhoff D, Zannad F, Udelson JE and Voors AA. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17:641-655.
10. Januzzi JL, Ahmad T, Mulder H, Coles A, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N and Mark DB. Natriuretic peptide response and outcomes in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:1205-1217.
11. Lam CS, Li Y-H, Bayes-Genis A, Ariyachaipanich A, Sato N, Kahale P, Cuong TM, Dong Y, Li X and Zhou Y. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. *Journal of the chinese medical association*. 2019;82:447-451.

MANFAAT AQUARETIC PADA PASIEN GAGAL JANTUNG AKUT DAN PENYAKIT GINJAL KRONIS

Yogi Puji Rachmawan, dr., SpJP, FIHA, FasCC

Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati Cirebon

Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon

yogikage@gmail.com

ABSTRAK

Gagal jantung akut adalah penyakit dengan angka kematian dan rehospitalisasi yang tinggi. Salah satu penyebab rehospitalisasi terbanyak adalah perburukan akibat *overload* cairan. Pemberian furosemide merupakan salah satu tatalaksana penting untuk menurunkan kongesti, namun pemberian furosemide sendiri beresiko mengaktivasi sistem renin angiotensin aldosteron yang membawa fungsi ginjal semakin menurun. Pasien dengan penyakit ginjal kronis juga memiliki resiko terjadinya *overload* cairan dan bila disertai gagal jantung pasien tersebut seringkali mengalami resistensi terhadap pemberian diuretik. Obat golongan aquaretic yang bekerja dengan cara menghambat reseptor V2 vasopresin akan meningkatkan ekskresi air di ginjal sehingga volume urine akan meningkat. Mekanisme kerja aquaretic juga tidak mempengaruhi fungsi ginjal, natrium, dan kalium plasma. Kombinasi furosemide dan tolvaptan diketahui akan memperbaiki respon diuresis sehingga menurunkan kongesti dengan lebih baik. Kombinasi furosemide dan tolvaptan diketahui aman serta memperbaiki prognosis pada pasien gagal jantung yang disertai penyakit ginjal kronis.

Kata kunci : Gagal jantung akut, diuretik, penyakit ginjal kronis, aquaretic, tolvaptan

Pendahuluan

Gagal jantung adalah penyakit yang memiliki angka kematian dan kesakitan yang tinggi dan diderita hampir 23 juta orang di seluruh dunia.¹ Sesak napas yang memberat merupakan penyebab tersering pasien gagal jantung mengalami rehospitalisasi, hal ini terjadi akibat retensi natrium dan cairan yang menyebabkan *overload* cairan.² Gagal jantung sangat sering berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal, dan penurunan tersebut berkorelasi dengan prognosis yang buruk. Pasien gagal jantung yang disertai penyakit ginjal kronis (PGK) sering kali tidak mendapatkan kombinasi obat gagal jantung yang optimal dikarenakan perhatian khusus terhadap terjadinya hipotensi, semakin memburuknya fungsi ginjal, dan resiko terjadinya hiperkalemia.¹

Manifestasi utama pasien gagal jantung yang disertai PGK adalahnya retensi natrium dan cairan yang berkontribusi terjadinya *overload* cairan. *Loop* diuretik merupakan terapi utama yang diberikan pada kondisi tersebut. Namun sering kali pasien gagal jantung yang disertai PGK memerlukan dosis *loop* diuretik yang lebih tinggi, serta memerlukan kombinasi obat diuretik lainnya

untuk mengoptimalkan respon diuresis nya. Tatalaksana tambahan untuk menurunkan kongesti dengan restriksi cairan seringkali berakibat menurunnya fungsi ginjal dan kadar elektrolit plasma terganggu seperti hiponatremia atau hipokalemia.³

Obat golongan aquaretic, seperti tolvaptan, bekerja dengan cara mengikat reseptor V2 vasopresin dan menghambat reabsorpsi air di *collecting ducts* ginjal. Studi menunjukkan kombinasi aquaretic dengan *loop* diuretik akan meningkatkan respon diuresis di ginjal, dan tentu saja memiliki respon diuresis yang lebih baik bila diberikan pada pasien gagal jantung yang disertai PGK.⁴ Tulisan ini dibuat dan dipresentasikan pada Ihefcard 2023 untuk membahas manfaat pemberian aquaretic pada pasien gagal jantung akut yang disertai PGK.

Mekanisme Aquaretic pada Gagal Jantung dan Penyakit Ginjal Kronis

Pada pasien gagal jantung terjadi penurunan curah jantung yang mengakibatkan stimulasi sistem renin angiotensin aldosteron (SRAA) dan saraf simpatis sebagai mekanisme kompensasi sehingga mengakibatkan retensi cairan dan natrium. Aktivasi saraf simpatis juga akan menstimulasi hipotalamus untuk melepaskan arginin vasopresin (AVP). Stimulasi AVP akan menyebabkan pembentukan kanal akuaporin di permukaan apikal sel *collecting duct* ginjal melalui reseptor V2, sehingga permeabilitas dan retensi air akan meningkat. Obat golongan aquaretic seperti tolvaptan akan menghambat reseptor AVP, sehingga ekskresi akuaporin akan menurun dan ekskresi air di ginjal akan meningkat yang membawa hasil volume urine akan meningkat.⁵

Manfaat tolvaptan dibandingkan *loop* diuretik, khususnya furosemide, adalah tidak terjadinya peningkatan aktivasi SRAA seperti pada pemberian furosemide sehingga tidak terjadi penurunan fungsi ginjal. Furosemide juga diketahui berpotensi menyebabkan hiponatremia akibat penghambatan terhadap kontransporter Na-K-2Cl, sedangkan tolvaptan bekerja pada reseptor V2 *collecting duct* sehingga tidak menimbulkan hilangnya natrium. Berdasarkan studi *systematic review* dan meta-analisis, tolvaptan dapat mengurangi tanda dan gejala *overload* cairan pada pasien gagal jantung.³

Studi menunjukkan semakin menurunnya fungsi ginjal berdampak semakin buruknya respon ginjal terhadap *loop* diuretik. Kombinasi tolvaptan dengan furosemide diketahui meningkatkan volume urine dalam 7 hari setelah pemberian dan secara signifikan menurunkan berat badan pasien gagal jantung yang disertai PGK. Kombinasi tolvaptan dan furosemide juga tidak merubah kadar natrium dan kalium sehingga tidak mempengaruhi kadar elektrolit plasma darah. Walaupun pemberian furosemide dapat mengaktivasi SRAA yang akan menurunkan fungsi ginjal, ternyata kombinasi furosemide dan tolvaptan tidak merubah kadar serum kreatinin. Saat fungsi ginjal dinilai

dengan mengukur kadar sistatin C yang merupakan prediktor awal terjadinya penurunan fungsi ginjal, pemberian tolvaptan diketahui dapat menurunkan kadar sistatin C dalam 7 hari pemberian dibandingkan furosemide. Studi juga menunjukkan kombinasi tolvaptan dan furosemide menurunkan *residual* kongesti pada pasien gagal jantung akut yang disertai penyakit ginjal kronis saat keluar perawatan rumah sakit.⁶

Kesimpulan

Pasien gagal jantung yang disertai penyakit ginjal kronis beresiko mengalami *overload* cairan yang terkadang tidak berespon baik dengan pemberian *loop* diuretik atau mengalami kondisi resistensi diuretik. Tatalaksana dekongesti dengan memberikan kombinasi aquaretic dan furosemide dapat meningkatkan respon diuresis lebih baik dan mengurangi kongesti tanpa memperburuk fungsi ginjal atau mengganggu kadar elektrolit dalam plasma darah.

Daftar Pustaka

1. Sen J, Chung E, McGill D. Tolvaptan for Heart Failure in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 27, Heart Lung and Circulation. Elsevier Ltd; 2018. p. 928–39.
2. Goyfman M, Zamudio P, Jang K, Chee J, Miranda C, Butler J, et al. Combined aquaretic and diuretic therapy in acute heart failure. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017 Jun 6;10:129–34.
3. Risni HW, Sauriasari R, Satifa O. Predictors of Tolvaptan Response as a Therapy Optimization Strategy in Heart Failure Patients: A Narrative Review. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy.* 2022 Mar 30;11(1):66–77.
4. Komiya S, Katsumata M, Ozawa M, Haze T, Kawano R, Ohki Y, et al. Efficacy of tolvaptan on advanced chronic kidney disease with heart failure: a randomized controlled trial. *Clin Exp Nephrol.* 2022 Sep 1;26(9):851–8.
5. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Jun 1;95(6):1304–17.
6. Tanaka T, Minatoguchi S, Yamada Y, Kanamori H, Kawasaki M, Nishigaki K, et al. Addition of Tolvaptan Compared With Increased Dose of Furosemide in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease Under Furosemide Treatment. *Circ Rep.* 2019 Jan 10;1(1):35–41.

WHEN EJECTION FRACTION RECOVERS, WHAT'S NEXT?

DR. Habibie Arifianto, dr., SpJP(K), FIHA

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine Universitas Sebelas Maret -
Universitas Sebelas Maret Hospital

Perbaikan fungsi ventrikel kiri merupakan tujuan utama dari manajemen gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (HFrEF) selain penurunan risiko mortalitas, rehospitalisasi dan perbaikan kualitas hidup pasien. Seiring berkembangnya obat-obatan terbaru dan terapi berbasis peralatan elektronik kardiovaskular pada populasi pasien HFrEF, banyak peneliti yang melaporkan adanya subset pasien yang mengalami perbaikan pada fraksi ejeksi ventrikel kiri (*left ventricular ejection fraction/ LVEF*), hal ini terjadi selama pemberian terapi gagal jantung. Peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri akan berbeda pada berbagai macam fenotipe gagal jantung. Seperti pada kasus kardiomiopati akibat stress (Takotsubo), peningkatan fraksi ejeksi dapat terjadi secara cepat, bahkan tanpa pemberian terapi medikamentosa. Namun, pada kasus gagal jantung akibat hal lain, peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri sangat bergantung sepenuhnya atau sebagian pada pemberian terapi medikamentosa.¹

Dari suatu *review* yang ditulis oleh Givertz dan kawan-kawan, peningkatan LVEF (hingga >50%) berkisar antara 60% - 100% ketika kardiomiopati diakibatkan karena takikardia, Takotsubo dan hipertiroidisme dengan awitan baru (<6 bulan).² Namun rerata peningkatan LVEF akan semakin menurun pada suatu penelitian kohort atas lebih dari 1800 pasien dengan HFrEF, dimana hanya 10% populasi yang mengalami peningkatan LVEF menjadi >50%. Serupa dengan penelitian kohort tersebut, hanya sekitar 9% pasien HFrEF pada penelitian Val-Heft (Valsartan Heart Failure Trial) yang mengalami peningkatan LVEF menjadi >40% pada 12 bulan pertama *follow up*.³

Peningkatan LVEF dan perbaikan geometri ventrikel kiri, sebagai response terapi gagal jantung akan memperbaiki prognostik pasien. Response miokardium yang menguntungkan ini sering disebut sebagai *reverse remodelling* atau remisi miokardium. *Reverse remodelling* pada ventrikel kiri yang disertai dengan peningkatan fungsi ventrikel kiri dapat terjadi secara spontan pada berbagai macam skenario klinis. Perbaikan LVEF bahkan dapat terjadi pada pasien HFrEF dengan fungsi jantung yang sangat buruk. Perbaikan spontan dari LVEF biasanya terjadi setelah adanya resolusi dari stressor yang mendasari perburukan dari fungsi miokardium. Terdapat beberapa etiologi dari jejas miokardium yang berhubungan dengan perbaikan dari fungsi ventrikel kiri, beberapa diantaranya adalah: energetic jantung yang abnormal, toksin dan inflamasi. Perbaikan

fungsi ventrikel kiri terbanyak didapatkan pada pasien HFrEF dengan perburukan fungsi jantung akibat gangguan energetik jantung yang menyebabkan penurunan fungsi jantung, seperti takikardia kronis, hipertiroidisme dan hipotiroidisme. Rerata perbaikan fungsi ventrikel kiri tertinggi kedua, biasanya dialami oleh pasien HFrEF dengan kardiomiopati yang berhubungan dengan response imunologi seperti pada kardiomiopati peripartum, miokarditis limfositik akut, dan miokarditis yang disebabkan oleh sindroma inflamasi sistemik.⁴

Pada pasien HFrEF akibat penyakit jantung iskemik, terdapat kemungkinan potensial untuk mengalami *reverse remodelling* ventrikel kiri setelah dilakukan revaskularisasi koroner. Namun masih terdapat banyak perdebatan mengenai kegunaan dari pemeriksaan viabilitas pada subtype pasien ini, beberapa uji klinis telah melaporkan kemungkinan perbaikan LVEF, kapasitas fungsional dan kesintasan yang lebih besar terjadi pada pasien yang dilakukan revaskularisasi pada segmen otot jantung yang viabel.⁴

Bila dibandingkan dengan HFrEF maupun HFpEF, pasien dengan perbaikan fungsi jantung (HFrecEF) ini akan selalu disertai perbaikan dari profil biomarker dan kesintasan dari kejadian kardiovaskular. Namun, pasien-pasien tersebut masih tetap memiliki kelainan pada biomarker dan risiko rehospitalisasi dan kematian yang ternyata masih mengancam.⁵ Reverse remodelling tersebut, walaupun disertai perbaikan geometri ventrikel kiri, dan kembalinya fraksi ejeksi menjadi normal, pada beberapa pasien, lebih merepresentasikan kondisi “remisi” miokardium daripada suatu kesembuhan dari gagal jantung.⁴ Penjelasan mengenai mengapa pada beberapa pasien dengan perbaikan struktur dan fungsi ventrikel kiri dapat mengalami remisi dan tetap tidak bergejala, namun pada pasien yang lain tetap berisiko mengalami kejadian akibat gagal jantung belum sepenuhnya diketahui. Salah satu penjelasan yang paling mungkin adalah, jantung yang mengalami *reverse remodelling* tetap memiliki fitur molekuler gagal jantung, sehingga kejadian reverse remodelling hanya merepresentasikan transisi adaptasi kepada kondisi yang “tidak terlalu patologis,” yang tetap memiliki kecenderungan untuk mengalami kembali disfungsi ventrikel kiri sebagai respons terhadap stress hemodinamik, neurohormonal dan lingkungan.⁴

Pada suatu uji klinis terandomisasi TRED-HF (withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure with Recovered Dilated Cardiomyopathy),⁶ peneliti menguji hipotesis bahwa obat-obatan berbasis guidelines (GDMT) dapat di berhentikan pada HFrEF asimtomatik, jika pasien-pasien tersebut memiliki LVEF yang meningkat dari < 40% menjadi > 50%, volume diastolik akhir dari ventrikel kiri yang menjadi normal, dan penurunan NT-proBNP menjadi <250 ng/L setelah terapi. Setelah melakukan uji pentapisan sebanyak 936 pasien, 51 pasien kemudian dilakukan

randomisasi menjadi 2 kelompok untuk menjalani protokol penghentian GDMT atau melanjutkan terapi. Partisipan yang melanjutkan terapi juga mendapatkan obat-obatan mereka akan disapih dengan menurunkan dosis perlahan. Dalam 6 bulan, 25% pasien dari kelompok penghentian obat dan 9% pasien dari kelompok melanjutkan obat mengalami kejadian gagal jantung kembali, yang didefinisikan sebagai penurunan LVEF > 10% menjadi < 50%, peningkatan volume akhir diastolic ventrikel kiri >10% menjadi diatas nilai normal, dan peningkatan NT-proBNP hingga > 400ng/L, atau terdapatnya bukti klinis gagal jantung. Uji klinis terandomisasi ini sangatlah penting sebagai dasar bahwa obat-obatan gagal jantung tidak dapat untuk dihentikan walaupun pasien sudah mengalami perbaikan LVEF menjadi normal dan tanpa mengalami gejala gagal jantung.

Penghentian obat-obatan penghambat neurohormonal pada pasien HFrecEF, dapat berisiko mengalami perburukan gagal jantung dalam beberapa bulan.⁴ Berbeda halnya dengan penggunaan diuretic pada pasien HFrecEF, penghentian atau penurunan dosis diuretic disarankan pada pasien gagal jantung yang sudah tidak memiliki tanda dan gejala kongestif. Kemampuan pasien untuk dapat mentoleransi kebutuhan diuretic yang minimal, merupakan suatu pertanda penurunan risiko perburukan kembali gagal jantung pada pasien HFrecEF.⁷

Penggantian obat dari angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) menjadi penghambat enzim konversi angiotensin (ACEi) pada pasien HFrecEf, juga perlu menjadi perhatian untuk dipertimbangkan kembali. Dari sebuah alisis penelitian PARADIGM-HF (prospective Comparison of ARNI with ACEi to Determine Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) dan penelitian PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) mengungkapkan bahwa efek terapeutik sacubitril/ valsartan, apabila dibandingkan dengan penghambat sistim renin angiotensin, memiliki efek yang bermanfaat terutama dalam hal mencegah hospitalisasi pada pasien-pasien dengan HFmrEF dan efek ini juga tampak pada LVEF yang lebih tinggi terutama pada populasi wanita.⁸ Hal tersebut menjelaskan bahwa terdapat manfaat terapeutik untuk meneruskan blokade neurohormonal pada pasien yang telah mengalami perbaikan LVEF.⁴ Penghentian obat-obatan GDMT pada pasien dengan HFrecEF, selain dapat mengakibatkan kekambuhan dan penurunan fraksi ejeksi, juga mengakibatkan terjadinya jejas miosit dan ketidak mampuan untuk dapat pulih kembali untuk kedua kalinya.⁸

Referensi

1. Gulati G, Udelson JE. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Is it Possible to Escape One's Past? *JACC Heart Fail* 2018;6(9):725-733.

2. Givertz MM, Mann DL. Epidemiology and natural history of recovery of left ventricular function in recent onset dilated cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10(4):321-30.
3. Cohn JN, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-1675.
4. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(6):719-734.
5. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, Cappola TP, Fang JC. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction. *Circulation* 2014;129(23):2380-2387.
6. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393(10166):61-73.
7. Wilcox J, Yancy CW. Stopping medication for heart failure with improved ejection fraction. *Lancet* 2019;393(10166):8-10.
8. Solomon SD, Vaduganathan M, B LC, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau J, M AP, Desai A, Lund LH, Kober L, Anand I, Sweitzer N, Linssen G, Merkely B, Luis Arango J, Vinereanu D, Chen CH, Senni M, Sibulo A, Boytsov S, Shi V, Rizkala A, Lefkowitz M, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020;141(5):352-361.

CARDIAC REVERSE REMODELLING: THE LEARNING CURVE IN REAL CASE SCENARIO

Dr. Amiliana M Soesanto, dr., SpJP (K)

Dept. Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

[e-mail: amiliana14@gmail.com]

Abstrak

Gagal jantung merupakan suatu proses yang dapat disebabkan oleh injuri miokardium. Injuri tersebut dapat berawal dari beberapa kondisi penyakit yang kemudian akan menyebabkan perubahan hemodinamik, reaksi inflamasi serta aktivasi neurohumoral. Perubahan hemodinamik yang awalnya merupakan suatu proses adaptasi, lama kelamaan akan menimbulkan perubahan struktur geometri dan fungsi jantung yang disebut dengan proses remodeling. Kondisi ini lebih lanjut akan mempengaruhi luaran klinis.

Dengan tatalaksana gagal jantung yang optimal, baik medikamentosa maupun Intervensi sesuai panduan yang berlaku, perubahan geometri dan fungsi jantung bisa akan kembali membaik sampai batas tertentu seperti normal, walaupun tidak menjadi normal dalam arti sesungguhnya, dan proses ini disebut *reverse remodeling*.

Pada kesempatan ini akan dipresentasikan 3 kasus menarik terkait dengan proses *reverse remodeling*, setelah mendapatkan terapi medikamentosa sesuai panduan. Kasus pertama terkait dengan perbaikan struktur geometrik, fungsi klinis maupun subklinis dari ventrikel dan atrium. Kasus kedua menjelaskan dinamika remodeling dan *reverse remodelling* akibat pemberian dan penghentian terapi optimal gagal jantung. Sementara itu kasus ketiga menjelaskan efek *reverse remodelling* terhadap perbaikan derajat severitas regurgitasi mitral fungsional pasca terapi gagal jantung.

Keywords: *remodeling; ekokardiografi; reverse remodeling; strain; mitral regurgitasi*

Pendahuluan

Gagal jantung merupakan suatu proses yang dapat disebabkan oleh injuri miokardium. Injuri tersebut dapat diawali oleh beberapa kondisi penyakit yang kemudian akan menyebabkan perubahan hemodinamik, reaksi inflamasi serta aktivasi neurohumoral. Perubahan hemodinamik yang awalnya merupakan suatu proses adaptasi, lama kelamaan akan menimbulkan perubahan

struktur geometri dan fungsi jantung yang disebut dengan proses remodeling. Kondisi ini akan mempengaruhi luaran klinis. [1,2]

Dengan tatalaksana gagal jantung yang optimal, baik medikamentosa maupun intervensi, perubahan geometri dan fungsi jantung bisa akan kembali membaik sampai batas tertentu seperti normal, walaupun tidak menjadi normal dalam arti sesungguhnya, dan proses ini disebut *reverse remodeling*. [2] Perbaikan yang terjadi bisa berupa perbaikan dimensi ruang jantung, perbaikan fungsi kontraktilitas jantung [2], perbaikan parameter subklinik [3], sehingga perubahan komplikasi kelainan katup.

Panduan tatalaksana gagal jantung akut dan kronik telah dikeluarkan untuk bisa diaplikasi dalam praktek sehari-hari sehingga bisa memperbaiki luaran klinis pasien gagal jantung. [4]

Perbaikan geometri dan fungsi Jantung pasca terapi optimal gagal jantung sesuai panduan.

Beberapa kondisi dapat terjadi pada pasien gagal jantung, yaitu berupa adaptasi awal yang bersifat sementara dan perubahan lanjutan yang disebut *remodelling*. Perubahan tersebut antara lain geometri ventrikel kiri yang semula berbentuk *ellipsoidal* berubah menjadi lebih *spherical* dengan disertai dilatasi ruang dan penurunan fungsi sistolik jantung terutama ventrikel kiri yang telah mengalami *remodeling*. [2] Pasca pemberian terapi obat optimal, fraksi ejeksi (EF) yang semula dibawah 40% bisa mengalami perubahan dengan beberapa kemungkinan; (1) mengalami *reverse remodeling* dan terjadi pemulihan total (EF > 50%), (2) mengalami *reverse remodeling* dan terjadi pemulihan sebagian (EF 40-50%), (3) tidak mengalami perbaikan (EF < 40%). [5] Beberapa kriteria *reverse remodelling* antara lain adalah penurunan relative indeks volume akhir sistolik ventrikel kiri sebesar $\geq 15\%$ dan peningkatan absolut fraksi ejeksi ventrikel kiri sebesar $\geq 10\%$. Sementara ada beberapa kriteria lain yang banyak digunakan dalam berbagai studi. [2]

Kasus pertama adalah tentang seorang laki-laki 51 tahun dengan gagal jantung kronis dengan juga tampilan gagal jantung kanan. Pasien ini telah berulang kali masuk rumah sakit. Sejak 6 bulan yang lalu pasien mendapatkan terapi gagal jantung optimal sesuai panduan, dan tampak perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri dari 17% menjadi 55%, disertai penurunan volume akhir sistolik ventrikel kiri. Secara klinis pasien juga mengalami perbaikan dan belum pernah dirawat Kembali sejak 6 bulan yll. Pada pasien kemudian juga terdapat perbaikan yang bermakna dari nilai strain ventrikel kiri.

Perbaikan fungsi jantung pasca terapi optimal sesuai panduan juga dapat dilihat dengan perbaikan nilai strain ventrikel kiri dan strain atrium kiri. Suatu studi melaporkan bahwa perbaikan

strain ventrikel kiri dan strain atrium kiri indikator yang lebih baik dalam menilai respon terapi dan prognosis.[4]

Proses dinamis *reverse remodelling*

Kasus kedua melaporkan seorang laki-laki 51 tahun dengan gagal jantung kronik. Setelah diberikan terapi gagal jantung sesuai panduan terjadi perbaikan klinis dan data ekokardiografi fraksi ejeksi pasca. Karena dianggap sudah membaik, maka obat gagal jantung dikurangi. Hal tersebut menyebabkan kondisi gagal jantung kembali timbul dengan fraksi ejeksi yang kembali menurun. Akhirnya terapi gagal jantung diberikan kembali lengkap sesuai dengan panduan, dan pasien menunjukkan perbaikan klinis dan nilai fraksi ejeksi.

Remodeling dan *reverse remodeling* adalah suatu proses yang dinamis. Dengan terapi optimal, dapat timbul *reverse remodelling*. Namun bila terapi optimal tersebut dihentikan, maka akan bisa terjadi perburukan kembali. [6,7]. Beberapa panduan merekomendasi pemberian terapi gagal jantung harus dilanjutkan walaupun fraksi ejeksi telah membaik untuk mencegah timbulnya relaps.[4,7] Selain terapi obat-obatan, ada beberapa kondisi yang terkait dengan timbulnya *remodelling* yang berat dan sebaliknya *reverse remodeling*. Kondisi klinis yang menjadi prediktor timbulnya *reverse remodeling* adalah gagal jantung dengan etiologi non iskemik, timbulnya fraksi ejeksi rendah masih dalam waktu yang belum lama berselang, prerpuan, tidak ada LBBB, atau LBBB dengan CRT. Dari ekokardiografi dan pencitraan jantung, *predictor reverse remodelling* adalah fraksi ejeksi yang lebih rendah, strain yang lbh tinggi, diameter ventrikel kiri yang lebih besar, dan tidak adanya lesi *Late Gadolinium Enhancement* dari MRI jantung. Nilai NT pro BNP, troponin, ST2 yang rendah, serta Galectin merupakan biomarker predictor. Sementara itu factor genetik juga dipercaya memiliki pengaruh terhadap timbulnya *reverse remodeling*. [2]

Perbaikan derajat keparahan regurgitasi mitral pasca terapi gagal jantung sesuai panduan.

Seperti diketahui sebelumnya, remodeling timbul disertai perubahan geometri ventrikel kiri menjadi dilatasi dan kontraktilitas berkurang. Kondisi tersebut menyebabkan tenting dari kedua leaflet katup mitral, sehingga koaptasinya menjadi terganggu, dan pada akhirnya timbul regurgitasi mitral fungsional. Kasus ketiga ini seorang laki-laki 63 tahun dengan gagal jantung kronik. Pemeriksaan ekokardiografi pertama di tahun 2020 menunjukkan penurunan berat fraksi ejeksi disertai regurgitasi mitral fungsional moderate-severe. Pasien mendapatkan terapi gagal jantung sesuai panduan dan secara rutin setiap tahun dilakukan pemeriksaan ekokardiografi untuk follow

up. Di tahun 2022 terlihat perbaikan kontraktilitas, penurunan dimensi ventrikel kiri, dan derajat severitas regurgitasi mitral menjadi mild.

Beberapa studi telah melaporkan penurunan derajat beratnya regurgitasi mitral fungsional pasca pemberian. [8,9] Pada studi tersebut digunakan beberapa jenis terapi gagal jantung, selanjutnya dievaluasi hubungannya dalam menimbulkan penurunan severitas regurgitasi mitral fungsional. Kemudian didapatkan bahwa titrasi dosis terapi sampai mencapai dosis optimal akan meningkatkan 3 kali lebih besar kemungkinan penurunan severitas regurgitasi mitral fungsional. Lebih lanjut ditemukan ARNi dosis optimal, dan juga kombinasi antara RASi dan MRA, BB dan MRA, dan ketiga regimen tersebut mampu memperbaiki regurgitasi mitral fungsional.[8] Penelitian lain melaporkan bahwa adanya regurgitasi mitral fungsional yang moderate atau severe walaupun telah mendapatkan terapi gagal jantung optimal selama 9 bulan, akan berhubungan dengan luaran yang buruk, termasuk kematian atau penyebab apapun dan rehospitalisasi. [9]

Penutupan

Telah diketahui bahwa gagal jantung akan menyebabkan perubahan geometri ruang jantung dan penurunan fungsi dengan segala konsekuensinya, dan disebut sebagai remodeling. Sementara itu tatalaksana gagal jantung sesuai panduan dapat menyebabkan perbaikan fungsi jantung dan berkurangnya perubahan geometri jantung. Beberapa kasus telah ditampilkan sebagai pelajaran dari dunia nyata akan pentingnya terapi gagal jantung sesuai panduan. Evaluasi klinis maupun ekokardiografi secara rutin diperlukan untuk menilai respon terhadap terapi dan memprediksi luaran jangka panjang.

Referensi:

1. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. STATE-OF-THE-ART PAPER Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Current Concepts in Clinical Significance and Assessment JACC Img 2011;4:98 –108
2. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, et al. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol HF 2019; 7: 782–94
3. Moon MG, Hwang IC, Lee HJ, et al. Reverse Remodeling Assessed by Left Atrial and Ventricular Strain Reflects Treatment Response to Sacubitril/Valsartan. J Am Coll Cardiol Img 2022; 15: 1525–1541
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. J Heart Fail 2022; 24: 4–131
5. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart Failure with Recovered Left Ventricular Ejection Fraction, JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 719–34

6. Halliday BP, Wassal RI, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61–73
7. Boulet J, Mehra MR, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure: Remission to Recovery. *Structural Heart* 2021; 5 (5): 466-481
8. Spinka G, Bartko PE, Heitzinger G, et al. Guideline directed medical therapy and reduction of secondary mitral regurgitation. *Eur Heart J -CV Imag* 2022; 00: 1–10
9. Pagnesi M · Marianna Adamo M, Sama IE, et al. Clinical impact of changes in mitral regurgitation severity after medical therapy optimization in heart failure. *Clinical Research in Cardiology* (2022) 111:912–923

HOW ELECTRICAL DYSSYNCHRONY WORSENS HEART FAILURE

Anggia Chairuddin Lubis, dr., SpJP(K), FIHA

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Pusat Jantung Terpadu Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik

anggia.lubis@usu.ac.id

ABSTRAK

Disinkroni jantung (*electrical dyssynchrony*) adalah kondisi miskoordinasi jantung yang disebabkan oleh keterlambatan dari aktivasi elektrik otot jantung. Disinkroni jantung dapat mengakibatkan gagal jantung melalui berbagai mekanisme, yakni takimiopati, irregulopati, atrioventricular (AV) uncoupling, dan disinkronopati. Kondisi-kondisi ini dapat mengakibatkan remodeling jantung yang akhirnya akan mengakibatkan atau memperberat gagal jantung. Pendekatan farmakologis, ablasi trans kateter dan *cardiac resynchronization therapy* (CRT) merupakan pilihan terapi utama dalam penanganan pasien gagal jantung dengan disinkroni.

Kata Kunci :

Gagal jantung, *Cardiac resynchronization therapy*, Ablasi kateter

PENDAHULUAN

Disinkroni merupakan diskoordinasi jantung yang dapat disebabkan oleh berbagai kelainan irama jantung: atrial fibrilasi (AF), takikardia atrium, *premature ventricular contraction* (PVC), takikardia ventrikel, takikardia ventrikel, dan *left bundle branch block* (LBBB). Kelainan-kelainan tersebut kerap ditemukan bersamaan pada pasien dengan gagal jantung dan dapat memperberat kondisi pasien. Saat ini, koreksi elektrik jantung menjadi tatalaksana yang direkomendasikan pada pasien gagal jantung dengan disinkroni. Namun, modalitas-modalitas ini masih jarang digunakan dalam praktik kedokteran yang dapat disebabkan oleh keterbatasan bukti dan pemahaman terkait subjek disinkroni dan tatalaksananya. Patofisiologi, tatalaksana, serta bukti-bukti terkait efektivitas terapi yang direkomendasikan akan dibahas lebih lanjut.

ISI NASKAH

Disinkroni jantung adalah diskoordinasi jantung yang disebabkan oleh keterlambatan dari aktivasi kelistrikan otot jantung. Disinkroni jantung terdiri dari tiga komponen, yakni atrioventrikuler, interventrikuler, dan intraventrikuler. Disinkroni dapat diakibatkan oleh berbagai kondisi gangguan

konduksi, yakni AF, takikardia atrium, PVC, takikardia ventrikel, dan LBBB. Disinkroni jantung umum ditemukan pada pasien dengan gagal jantung. Beberapa penyebab paling umum dari gagal jantung antara lain takiaritmia, penyakit katup, penyakit jantung koroner, dan hipertrofi ventrikel kiri. Walaupun disinkroni jantung dapat diakibatkan gagal jantung, berbagai studi telah menemukan bahwa disinkroni juga dapat mengakibatkan atau memperburuk kondisi gagal jantung.

Gangguan kelistrikan jantung cukup banyak ditemukan pada pasien dengan gagal jantung dimana hampir sepertiga pasien dengan gagal jantung memiliki gangguan konduksi ventrikular, sepertiga hingga setengah dari pasien memiliki komorbiditas dengan atrial fibrilasi dan hampir setengahnya berkomorbid dengan PVC. Gangguan kelistrikan ini dapat mengakibatkan gagal jantung melalui empat mekanisme patofisiologi antara lain (1) takikardiomiopati, (2) irregulopati, (3) *atrioventricular (AV) uncoupling*, dan (4) disinkronopati. Keempat mekanisme ini dapat mengakibatkan remodeling jantung yang kemudian akan mengakibatkan gagal jantung. Keempat mekanisme patofisiologi tersebut berhubungan dengan adanya interaksi dari beberapa etiologi aritmia atau gangguan kelistrikan jantung, yang secara garis besar diklasifikasikan menjadi *tachycardia-induced cardiomyopathy (TCM)*, *PVC-mediated cardiomyopathy*, *AF-mediated cardiomyopathy*, dan *LBBB-mediated cardiomyopathy*.

Sebuah studi model eksperimental pada hewan oleh Dossall et al, menunjukkan bahwa etiologi-etiologi aritmia tersebut menyebabkan remodeling jantung pada tingkat organ, jaringan, dan sel (terutama stres oksidatif dan metabolik, hipertrofi eksentrik, abnormalitas kalsium) yang menyebabkan disfungsi kontraksi dan remodeling. Jenis aritmia yang berbeda juga memiliki perjalanan klinis yang berbeda dalam menyebabkan gagal jantung. PVC menyebabkan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri tercepat diikuti dengan takiaritmia, LBBB dan AF. PVC sebesar 50% dapat menurunkan fungsi ejeksi fraksi ventrikel kiri (LVEF) hingga 25 – 33% dalam waktu 2 minggu. Sementara takikardi pada atrium dan ventrikel (180 kali/menit) dapat menurunkan 20-30% LVEF dan disinkronisasi ventrikel (LBBB) dalam durasi ± 8 minggu. Atrial fibrilasi juga dapat menyebabkan penurunan LVEF dalam kurun waktu yang lebih panjang yakni sekitar 6 bulan dari onset.

TCM didefinisikan sebagai disfungsi ventrikel kiri *reversible* yang disebabkan oleh peningkatan frekuensi kontraksi ventrikel dengan penyebab apapun dan tidak disebabkan oleh penyebab lain. TCM memiliki karakteristik perubahan struktural dan fungsional pada miokardium berupa fibrosis, remodeling miosit, disfungsi kontraktil, aktivasi neurohormonal, dan *electrical remodeling* yang diduga merupakan akibat dari homeostasis kalsium yang abnormal sehingga terdapat gangguan *excitation-contraction coupling* dan disfungsi diastolik.

Irregulopati adalah disfungsi jantung yang disebabkan oleh irama jantung yang tidak teratur, dan dapat ditemukan pada *AF-mediated cardiomyopathy* dan *PVC-mediated cardiomyopathy*. Walaupun AF juga merupakan penyebab takimiopati, *AF-mediated cardiomyopathy* didefinisikan sebagai disfungsi sistolik ventrikel kiri disamping frekuensi nadi yang terkontrol. Selain dari gangguan irama jantung, disfungsi diastolic juga dapat ditemukan pada *AF-mediated cardiomyopathy*. *PVC-mediated cardiomyopathy* didefinisikan sebagai disfungsi ventrikel kiri yang disebabkan hanya oleh *frequent PVC*. Electrical remodelling, remodeling miosit, serta disfungsi kontraktilitas jantung merupakan mekanisme utama dari *PVC-mediated cardiomyopathy*.

AV uncoupling umumnya ditemukan pada pasien dengan pemanjangan interval PR, konduksi retrograd dari ventrikel ke atrium, dan pada VT, PVC, dan AF. *AV uncoupling* dapat mengakibatkan peningkatan tekanan atrium, gangguan diastolic, dan/atau regurgitasi mitral yang dapat menurunkan curah jantung sehingga dapat mengakibatkan gagal jantung. Selain itu, konduksi *retrograde* dari atrium ke ventrikel dapat mengakibatkan *pacemaker syndrome* yang memiliki efek serupa. Pemanjangan interval PR dapat mengakibatkan jeda waktu antara kontraksi atrium dan kontraksi ventrikel yang dapat memicu regurgitasi mitral dan gangguan pengisian ventrikel.

Disinkronopati merupakan kardiomiopati yang disebabkan oleh konduksi jantung yang abnormal antara lain LBBB, *right ventricular pacing (RVP)* kronis dan sindrom pre-eksitasi. Kardiomiopati ini memiliki pola ventrikel yang abnormal, yang dapat dikenali dengan durasi QRS yang lebar disertai dengan pola LBBB atau pola menyerupai LBBB. Pola abnormal ini bermanifestasi sebagai kontraktilitas ventrikel yang abnormal atau disinkroni ventrikel yang dapat ditegakkan berdasarkan hasil pencitraan jantung. Pada setiap kasus, disfungsi ventrikel dapat bersifat reversible jika mendapatkan penanganan yang tepat salah satunya dengan CRT.

Sebuah penelitian oleh Huizar et al. mendemonstrasikan progresi dari ejeksi fraksi ventrikel kiri pada model hewan setelah pemberian beban PVC selama 4 dan 8 minggu dari baseline ke 7%, 14%, 24%, 33%, dan 50%. Studi ini menemukan bahwa *PVC-mediated cardiomyopathy* terjadi pada pemberian beban sebesar 33%. Walaupun *PVC-mediated cardiomyopathy* tidak ditemukan pada beban 7%, 14%, dan 25%, penurunan LVEF dapat diobservasi seiring peningkatan beban PVC.

Terdapat beberapa cara untuk membedakan apakah kardiomiopati pada pasien merupakan akibat dari PVC atau merupakan penyebab dari PVC. Pertama, karakteristik pasien dengan kardiomiopati sebagai penyebab PVC umumnya berusia tua dan memiliki riwayat penyakit jantung dengan komorbiditas (contoh : penyakit jantung coroner, miokarditis, displasia ventrikel kanan) sedangkan pasien dengan kardiomiopati akibat PVC umumnya tidak memiliki riwayat penyakit. Pada

hasil pemeriksaan ekokardiografi pasien dengan kardiomiopati sebagai penyebab PVC, dapat ditemukan hypokinesis segmental dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri <25%, sedangkan pada pasien dengan kardiomiopati akibat PVC, dapat ditemukan hypokinesis global dengan ejeksi fraksi ventrikel kiri $35\pm 10\%$. Pada pemeriksaan MRI, jaringan parut signifikan dapat diobservasi pada pasien dengan kardiomiopati sebagai penyebab PVC, sedangkan pada pasien dengan kardiomiopati akibat PVC, hanya akan ditemukan jaringan parut minimal. Frekuensi PVC juga lebih rendah (<5.000/24 jam) pada pasien kardiomiopati yang menyebabkan PVC dibandingkan pasien dengan PVC yang mengakibatkan kardiomiopati ($\geq 10.000/24$ jam). Pasien dengan kardiomiopati sebagai penyebab PVC memiliki pola PVC multifokal dengan morfologi QRS yang non-spesifik sedangkan pasien dengan kardiomiopati akibat PVC memiliki pola PVC monomorfik dan morfologi QRS, RVOT, LVOT, atau epikardial. Fungsi ventrikel kiri akan membaik dengan supresi PVC pada pasien dengan kardiomiopati akibat PVC dan tidak akan menunjukkan perubahan pada pasien dengan kardiomiopati sebagai penyebab PVC.

Terapi listrik, seperti ablasi dan CRT ditemukan efektif pada penatalaksanaan pasien gagal jantung dengan gangguan irama dan telah direkomendasikan pada pedoman terapi. Sebuah studi oleh Brignole et al yang melibatkan 102 pasien dengan atrial fibrilasi dengan riwayat gagal jantung menemukan bahwa terapi ablasi dikombinasikan dengan CRT memiliki kesintasan 1 tahun yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan terapi medikamentosa dengan HR (95%CI) = 0.38 (0.18-0.81) dengan nilai $p = 0.013$. Kesintasan 1 tahun pasien yang menjalani ablasi dan CRT pada studi ini adalah 20%. Kesintasan pasien yang menjalani terapi listrik juga dipengaruhi oleh penyakit dasar yang dialami pasien. Pada studi Prinzen et al, pasien dengan LBBB dan menjalani CRT memiliki kesintasan 2 tahun yang lebih baik dibandingkan pasien non-LBBB yang menjalani CRT dengan nilai $p = 0.0025$. Selain itu, diantara pasien LBBB, durasi $QRS \geq 150$ ms memiliki kesintasan yang lebih baik secara bermakna dibandingkan pasien dengan durasi $QRS < 150$ ms. Namun, sampai saat ini penggunaan terapi-terapi tersebut masih kurang digunakan dalam penatalaksanaan pasien gagal jantung.

Dalam penatalaksanaan pasien dengan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi disamping pemberian tatalaksana medikamentosa, disinkroni perlu dipertimbangkan. Jika disinkroni teridentifikasi, CRT direkomendasikan pada pasien. Jika pasien tidak memiliki disinkroni, atrial fibrilasi dapat dicurigai. Pasien dengan atrial fibrilasi direkomendasikan untuk menjalani isolasi vena pulmonalis dan kontrol irama. Jika pasien tidak responsive, ablasi nodus AV dan kontrol frekuensi nadi serta CRT direkomendasikan. Jika pasien tidak memiliki atrial fibrilasi, PVC perlu dieksklusi. Jika

pasien memiliki PVC >10.000/hari, ablasi PVC dan regularisasi nadi direkomendasikan. Pasien dengan takikardia lain dapat ditatalaksana dengan ablasi dan kontrol frekuensi nadi.

KESIMPULAN

Disinkroni dapat mengakibatkan gagal jantung melalui mekanisme iregulopati, takimiomati, AV-uncoupling, dan disinkronopati. Deteksi penyebab disinkroni seperti AF, takikardia atrium, dan PVC serta identifikasi penyebab *reversible* dari kardiomiopati merupakan komponen penting dalam penatalaksanaan pasien gagal jantung dengan disinkroni. Penatalaksanaan mencakup farmakologis, ablasi kateter, dan CRT.

Daftar Pustaka

1. Hua BT, Pu LJ, Tian X, Song WJ, Li H, Wang C, et al. Three-dimensional electroanatomical mapping guidelines for the selection of pacing site to achieve cardiac resynchronization therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:843969.
2. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 comprehensive update of the canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342–433.
3. Prinzen FW, Auricchio A, Mullens W, Linde C, Huizar JF. Electrical management of heart failure: from pathophysiology to treatment. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1917–27.
4. Dossdall DJ, Ranjan R, Higuchi K, Kholmovski E, Angel N, Li L, et al. Chronic atrial fibrillation causes left ventricular dysfunction in dogs but not goats: experience with dogs, goats, and pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:725–31.
5. Huizar JF, Kaszala K, Tan A, Koneru J, Mankad P, Kron J, et al. Abnormal conduction-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(12):1192–200.
6. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2328–44.
7. Ponnusamy SS, Syed T, Vijayaraman P. Pacing induced cardiomyopathy: recognition and management. *Heart*. 2023;0:1-9.
8. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018;39:3999–4008.

THE RISE OF DEVICES IN HEART FAILURE: HYPE OR HOPE (KEMAJUAN TERAPI DEVICES PADA GAGAL JANTUNG: SEBUAH HARAPAN ATAU ANGAN-ANGAN?)

Sunu Budhi Raharjo, dr., SpJP(K), PhD, FIHA

1Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia / Pusat Jantung Nasional Harapan Kita

Abstrak

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan global yang mempengaruhi sekitar 38 juta individu di seluruh dunia, dan jumlah ini akan terus meningkat. Terapi resinkronisasi jantung/TRJ (cardiac resynchronization therapy/CRT) merupakan salah satu modalitas tatalaksana gagal jantung yang sudah direkomendasikan oleh berbagai organisasi profesi kardiologi di dunia. Pemacuan fisiologis jantung (cardiac physiological pacing/CP), yang terdiri dari TRJ dan pemacuan sistem konduksi jantung (conduction system pacing/CSP), saat ini berkembang sebagai modalitas pacu jantung yang dapat mengurangi atau mencegah terjadinya gagal jantung. TRJ yang selama ini banyak digunakan adalah biventricular cardiac pacing (BiVP), yaitu suatu teknik sinkronisasi ventrikel kanan dan kiri dengan cara menempatkan kabel-pacu di apeks ventrikel kanan dan lateral ventrikel kiri (secara epikardial). Berbagai uji klinis dan meta-analisis telah membuktikan bahwa TRJ dengan BiVP ini mampu menurunkan rawat inap, meningkatkan fungsi ventrikel kiri dan kualitas hidup pasien, serta menurunkan mortalitas pasien gagal jantung. Meskipun demikian, BiVP memiliki beberapa kelemahan, di antaranya, 1) tingkat kegagalan implantasi yang cukup tinggi, terutama berkaitan dengan posisi kabel-pacu di epikardial ventrikel kiri, 2) cukup tingginya (~30%) pasien yang tidak memberikan respons terhadap TRJ ini, terutama pada kelompok pasien non-LBBB, 3) biaya yang mahal. Keterbatasan yang ditemukan pada BiVP ini mendorong perkembangan teknik pemacuan baru yang dikenal sebagai pemacuan sistem konduksi jantung. Pemacuan ini meliputi teknik His bundle pacing (HBP) dan left bundle branch area pacing (LBBAP). Kedua modalitas pemacuan fisiologis ini cukup menjanjikan tidak hanya sebagai tatalaksana bradikardia, tetapi juga dalam manajemen pasien gagal jantung. Kelebihan utama HBP adalah dapat memberikan QRS yang teratur dan sempit; namun, kerugiannya adalah teknik implantasinya lebih sulit dan memiliki risiko

lepasnya kabel-pacu dan peningkatan threshold pasca implantasi. Sementara itu, LBBAP mampu mengaktivasi ventrikel kiri secara fisiologis dengan memacu left bundle branch. Teknik ini memberikan pemacuan yang lebih fisiologis daripada pemacuan ventrikel kanan. Selain itu, kelebihan dari LBBAP adalah teknik implantasi yang relatif lebih mudah daripada HBP, serta posisi dan properti kabel-pacu yang lebih stabil. Kedua modalitas CSP ini merupakan alternatif pemacuan yang saat ini sedang banyak diteliti sebagai alternatif terapi resinkronisasi jantung.

Kata Kunci:

Gagal jantung – terapi resinkronisasi jantung – pemacuan fisiologis jantung

HIPERTENSI PULMONAL AKIBAT TROMBOEMBOLI

Hary Sakti Muliawan. dr., SpJP. PhD

Institusi : Divisi Kardiologi Klinik, Departemen Jantung dan Pembuluh Darah FKUI, Rumah Sakit

Universitas Indonesia / Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita

Email: sagti1@gmail.com

Abstrak

Hipertensi Pulmonal merupakan penyakit progresif yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan rerata arteri pulmonal >20 mmHg yang diukur melalui kateterisasi jantung kanan. Thromboemboli pulmonal merupakan salah satu pencetus dari hipertensi pulmonal thromboemboli kronis (HPTK). Insidensi hipertensi pulmonal bervariasi mulai dari 0.4-8.8% di berbagai negara dengan riwayat thromboemboli akut berkisar 30-75%.

Secara klinis, gejala dari HPTK tidak spesifik dan menyerupai gagal jantung kanan. Sebagai skrining, ekokardiografi tetap merupakan alat yang sangat penting untuk menilai probabilitas hipertensi pulmonal. Diagnosis HPTK ditegakkan apabila ditemukan peningkatan tekanan rerata arteri pulmonal >20 mmHg dari kateterisasi jantung kanan dan ditemukan defek perfusi dari V/Q scan atau terdapat thrombus dari pemeriksaan CT angiopulmonal.

Mekanisme thromboemboli mencetuskan hipertensi pulmonal sangat kompleks dan belum diketahui secara pasti. Data terbaru menunjukkan bahwa thromboemboli mencetuskan progresi dari remodeling arteri pulmonal pada pasien-pasien yang sudah memiliki kerentanan genetik hipertensi pulmonal. Oleh karena itu, sampai saat ini pasien dengan HPTK disarankan untuk menggunakan antikoagulan seumur hidup.

Tatalaksana HPTK terbagi meliputi tindakan bedah endarterektomi pulmonal untuk pasien HPTK dengan thrombus arteri pulmonal proksimal serta intervensi ballon pulmonal perkutan atau medikamentosa pada pasien HPTK dengan thrombus arteri pulmonal distal. Menariknya, HPTK merupakan salah satu tipe hipertensi pulmonal yang memiliki prognosis yang baik dibandingkan tipe lainnya apabila dilakukan terapi yang sesuai.

Kata Kunci: Hipertensi pulmonal, HPTK

PENDAHULUAN

Hipertensi pulmonal thromboemboli kronik (HPTK) merupakan penyakit progresif yang apabila tidak ditangani akan menyebabkan gagal jantung kanan dan mengancam nyawa. Penyakit ini didefinisikan sebagai kondisi peningkatan tekanan rerata arteri pulmonal > 20 mmHg yang diukur dengan kateterisasi jantung kanan disertai thrombosis arteri pulmonal persisten pasca terapi antikoagulan yang adekuat selama 3 bulan.

Insidensi dari HPTK sangat sulit dan seringkali tidak terdiagnosa terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Hal ini disebabkan tidak semua rumah sakit memiliki fasilitas yang memadai. Data registri internasional menunjukkan bahwa insidensi HPTK bervariasi dari 0.4-8.8%. Registri dari Amerika menunjukkan bahwa 3.5% pasien yang mengalami thromboemboli pulmonal akut akan berkembang menjadi HPTK dalam 2 tahun pasca kejadian thromboemboli pulmonal akut pertama. Registri dari Eropa dan Kanada menemukan 75% dari pasien HPTK berhubungan dengan riwayat thromboemboli pulmonal akut. Data di Jepang melaporkan sekitar 15-33% pasien HPTK memiliki riwayat thromboemboli pulmonal akut.

Risiko kematian akibat HPTK cukup tinggi apabila tidak dilakukan terapi dengan tepat. Namun demikian, HPTK merupakan salah satu tipe hipertensi pulmonal yang memiliki angka kesintasan yang sangat baik bila dilakukan terapi yang tepat. Oleh karena itu, diperlukan deteksi dini, diagnosis, dan tatalaksana yang tepat untuk memperbaiki risiko kesintasan pada pasien-pasien HPTK.

Mekanisme Hipertensi Pulmonal Tromboemboli Kronis

Pada sebagian kecil pasien yang mengalami thromboemboli pulmonal akut memiliki residual gumpalan darah yang persisten sehingga menyebabkan HPTK. Karakteristik gumpalan darah pada HPTK berbeda dengan thromboemboli pulmonal akut dimana ditemukan gumpalan darah kronik berwarna kuning, ikatan sangat kuat ke dinding arteri pulmonal, mengandung kolagen, sel inflamasi, elastin, fibrosis dan kalsifikasi. Perbedaan proses gumpalan darah dan remodeling pembuluh arteri pulmonal ini dicurigai disebabkan oleh predisposisi pasien seperti gangguan genetik, angiogenesis, infeksi, inflamasi, dan gangguan hematologi termasuk gangguan trombosit, fibrinogen dan penyekat aktifator plasminogen. Selain itu, ditemukan juga kerusakan mikrovaskular pada pasien HPTK yang dilaporkan berhubungan dengan peningkatan gangguan jalur nitrite oksida dan endothelin-1.

Diagnosis Hipertensi Pulmonal Tromboemboli Kronis

Pada fase awal, gejala klinis HPTK seringkali tidak spesifik dimana gejala gagal jantung kanan baru timbul saat fase lanjut. Ekokardiografi merupakan alat diagnostik yang penting pada pasien-pasien

dengan kecurigaan hipertensi pulmonal. Parameter probabilitas hipertensi pulmonal ditentukan oleh *tricuspid regurgitation velocity* (TR Vmax). Probabilitas hipertensi pulmonal juga dapat meningkat apabila ditemukan 2 tanda lain yang meliputi hubungan ukuran ventrikel kanan terhadap ventrikel kiri, struktur dan tekanan arteri pulmonal, ukuran atrium kanan, dan variasi tekanan atrium kanan yang diukur dengan fluktuasi vena cava inferior (IVC). Diagnosis pasti HPTK ditegakan apabila pasien memiliki tekanan rerata arteri pulmonal > 20 mmHg, tekanan *pulmonary artery wedge pressure* ≤15 mmhg, dan disertai bukti defek perfusi dari V/Q scan atau bukti thrombus *organized* dari HRCT (*high resolution tomputed tomography*) angiopulmonal.



Gambar 1. Alur Diagnosis Hipertensi Pulmonal Thromboemboli Kronis

Tatalaksana Hipertensi Pulmonal Tromboemboli Kronis

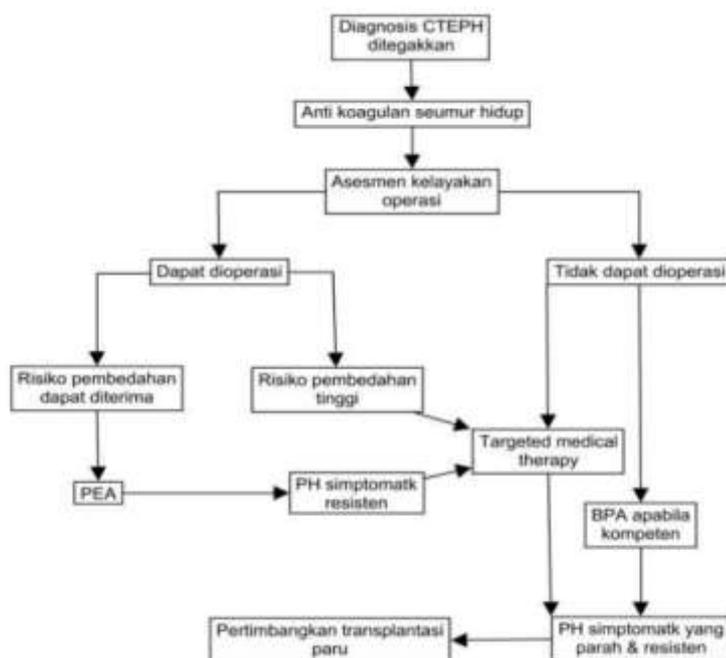
Tatalaksana spesifik dilator arteri pulmonal meliputi bedah, intervensi non bedah, dan medikamentosa. Terapi pilihan utama pada pasien HPTK dengan thrombus di proksimal adalah endarterektomi pulmonal (PEA). Di rumah sakit yang berpengalaman, angka kesintasan 5 tahun pasien HPTK yang menjalani PEA adalah 90%, sehingga PEA direkomendasikan kelas IB pada pasien HPTK yang memiliki akses ke rumah sakit yang memiliki jam terbang yang tinggi untuk PEA.

Tatalaksana HPTK lainnya adalah tindakan *ballon pulmonary angioplasty* (BPA). Tindakan BPA direkomendasikan kelas IB pada pasien HPTK yang tidak memenuhi kriteria PEA. Angka kesintasan BPA sebanding dengan PEA dimana angka kesintasan 2 tahun 96.8% dan 3 tahun sebesar 94.5%.

Terapi medikamentosa pada pasien HPTK meliputi antikoagulan, diuretik, dan terapi spesifik arteri pulmonal. Pada pasien dengan HPTK direkomendasikan untuk pemberian antikoagulan seumur hidup untuk mencegah kejadian thromboemboli akut yang dapat mencetuskan proses remodeling

pada HPTK. Pada kasus thromboemboli pulmonal akut pemberian NOAC (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulation*) menunjukkan non-inferior dengan bleeding risk yang lebih rendah disbanding warfarin. Namun, pada pasien dengan HPTK belum ada data RCT (randomized control trial) besar yang membandingkan NOAC dengan warfarin. Dara observasi EXPERT melaporkan risiko perdarahan yang non-signifikan antara warfarin dan NOAC. Namun, ditemukan trend kejadian thrombosis yang lebih tinggi pada grup NOAC disbanding warfarin dengan angka kejadian yang sangat kecil sehingga dipikirkan hasil ini merupakan bias observasional dan perbedaan karakteristik baseline.

Riociguat merupakan terapi spesifik-PA pilihan pada pasien HPTK (rekomendasi IB). Riociguat memperbaiki tes uji latih 6 menit dan resistensi pulmonal sebesar 31% dibandingkan dengan placebo. Lebih lanjut, kombinasi BPA dan rioiguat meningkatkan kesintasan pasien HPTK sebesar 100%, 96.7%, 92.9%, dan 90% pada 1, 2, 3, dan 5 tahun. Trepostinil subkutan juga dapat dipertimbangkan pada pasien HTPK atau residual HPTK post PEA dengan level rekomendasi IIb.



Gambar 2. Alur Tatalaksana Hipertensi Pulmonal Thromboemboli Kronis

Kesimpulan

Data menunjukkan bahwa HPTK memiliki kesintasan yang baik apabila dilakukan tatalaksana yang tepat. Sebaliknya, angka mortalitas HPTK cukup tinggi apabila tidak dilakukan terapi dengan tepat. Sayangnya, HPTK seringkali tidak terdiagnosis akibat klinis yang tidak spesifik dan fasilitas yang tidak memadai.

Daftar Pustaka

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 ; 43(38): 3618-3731
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.
3. Kim NH, Delcorix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 53 (1): 1801915.
4. Muliawan HS, Hariawan H, Sulastomo H, Gharini PPR. Hipertensi Pulmonal Tromboemboli Kronik atau Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). In: Muliawan HS, Dinarti LK, Hartopo AB, editors. Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Hipertensi Pulmonal: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). 2021.p.76-83.
5. Lutsey PL, Evensen LH, Thenappan T, Prins KW, Walker RF, Farley J, et al. Incidence and Risk Factor of Pulmonary Hypertension After Venous Thromboembolism: An Analysis of a Large Health Care Database. J Am Heart Assoc. 2022; 11 (14): e024358
6. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2017;26(143):160112.
7. Humbert M, G Simonneau, Pittrow D, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Langstaben D, et al. Oral anticoagulation (NAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant. 2022; 41 (6_ 716-721.
8. Madani MM. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art 2020. Pulm Circ. 2021;11(2): 20458940311007372.
9. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH registry. ERJ Open res. 2021; 7 (3):0085-2020.

PERAN PENYEKAT BETA SELEKTIF DALAM MANAJEMEN GAGAL JANTUNG

Wahyu Aditya Soedarsono, dr., Sp.JP(K), FIHA

RSPAD Gatot Subroto, Jakarta

Epidemiologi Gagal Jantung

Kanker, gagal jantung dan stroke merupakan penyebab kematian yang paling umum di seluruh dunia. Gagal jantung adalah penyebab morbiditas dan mortalitas yang terus meningkat di antara penyakit kardiovaskular, dengan prevalensi yang meningkat dalam beberapa tahun terakhir.¹

Pada fase awal gagal jantung, sebagian besar kematian merupakan kematian jantung mendadak, hal ini berkaitan dengan meningkatnya aktivitas sistem saraf simpatis.¹

Aktivasi Simpatis pada Gagal Jantung

Pada gagal jantung terjadi gangguan pada regulasi saraf kardiovaskular, yang memengaruhi perjalanan penyakit dan kelangsungan hidup. Disfungsi sistolik ventrikel kiri pada gagal jantung disebabkan aktivasi saraf simpatis karena terjadinya respons refleks terhadap perubahan hemodinamik jantung dan perifer, yang pada awalnya merupakan hal yang wajar, tetapi pada akhirnya menjadi patologis.^{2,3}

Mekanisme Aktivasi Simpatis pada Gagal Jantung

Saat disfungsi sistolik berkembang, input penghambatan dari mekanoreseptor ventrikel berkurang, sedangkan modulasi saraf simpatis eferen oleh baroreseptor arteri dan refleks peregangan paru dipertahankan. Modulasi vagal dari HR dan eferen vagal serta respons denyut jantung simpatis (HR) terhadap gangguan barorefleks arteri dilemahkan. Masukan rangsang dari refleks atrium yang diaktifkan oleh peningkatan tekanan pengisian jantung, dan dari ujung saraf aferen ventrikular yang peka secara kimiawi, yang dipicu oleh iskemia, menambah masukan rangsang simpatoeksitasi dari kemoreseptor arteri dan dari otot rangka. Saraf aferen ginjal juga dapat menimbulkan simpatoeksitasi. Mekanisme rangsang sentral termasuk sumbu angiotensin II-AT1-reseptor-NADPH-superoksida, dan sleep apnea. Mekanisme eferen potensial termasuk fasilitasi pra-fungsional

pelepasan norepinefrin (NE) dan pengambilan NE yang berubah. Disfungsi sistolik awal ditandai dengan peningkatan selektif dalam pelepasan NE jantung dan pengurangan modulasi HR vagal tonik dan refleks, sedangkan pada gagal jantung lanjut, terdapat peningkatan umum dalam lintas saraf simpatis, refleks vagal dan modulasi HR simpatis, dan gangguan regulasi simpatis refleks resistensi vaskular.⁴

Peran Penyekat Beta dalam Menghambat Aktivasi Simpatis yang Berlebihan

Penyekat Beta telah terbukti memperpanjang kelangsungan hidup pada gagal jantung kronis. Saat ini masih menjadi perdebatan apakah penyekat β lebih unggul daripada yang lain dalam hal memperbaiki gejala, fungsi ventrikel kiri, atau prognosis. Sejumlah studi komparatif telah dilakukan dengan metoprolol, penyekat β 1-selektif "generasi kedua", dan carvedilol, penyekat β "generasi ketiga" yang tidak selektif dan vasilitatif.

Pada gagal jantung kronis, sebagai respons terhadap penurunan curah jantung, terjadi aktivasi beberapa sistem neurohormonal untuk mempertahankan sirkulasi. Salah satu mekanisme kompensasi yang penting ini adalah aktivasi sistem saraf simpatis. Pada pasien dengan gagal jantung kronis, kadar norepinefrin plasma meningkat secara substansial, dan jumlah peningkatannya berkorelasi dengan prognosis yang buruk dari sindrom ini.

Aktivasi simpatis kronis pada gagal jantung menginduksi hipertrofi jantung, fibrosis, nekrosis, dan apoptosis. Pada tahap awal hipertrofi, fungsi jantung dapat mengalami penurunan. Seiring berjalannya waktu, stimulasi β -adrenergik yang terus menerus menyebabkan hilangnya fungsi ventrikel secara progresif. Kontinum ini, yang disebut "*cardiac re-modeling*" menghasilkan pelebaran ventrikel dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LV) yang berkurang, dimensi diastolik akhir LV yang meningkat, dan tekanan sebagai penanda klinis yang penting. Meskipun desensitisasi sistem β -adrenergik dapat memengaruhi kontraktilitas jantung, terutama saat berolahraga, pemodelan ulang ventrikel yang progresif mungkin merupakan mekanisme kritis yang menyebabkan penurunan fungsi ventrikel yang sudah beristirahat. Memburuknya fungsi kontraktil jantung oleh kedua proses tersebut menyebabkan penurunan perfusi perifer. Sebagai respons, aktivasi kompensasi dari sistem saraf simpatis memulai lingkaran setan dengan penurunan fungsi jantung yang progresif dan gagal jantung sebagai hasil akhir. Dengan demikian, intervensi terapeutik dari lingkaran setan ini dengan menghambat efek aktivasi simpatis melalui penggunaan β -penyekat sangat penting dalam pengobatan gagal jantung kronis.⁴

Terapi Gagal Jantung

Tujuan diagnosis dan terapi gagal jantung yaitu untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas.⁵

4 pilar dalam manajemen gagal jantung, antara lain (ESC 2021)⁶ :

1. ACE-I (IA) /ARNI (IB)
2. Beta Penyekat (IA)

Pemberian Penyekat Beta pada semua pasien dengan $EF \leq 40\%$ untuk menurunkan resiko masuk rumah sakit akibat gagal jantung dan kematian dini.

3. MRA (IA)
4. SGLT2i (IA)

Jika pasien mengalami kelebihan cairan dapat diberikan diuretik.

Manajemen gagal jantung menurut AHA 2022⁷ :

Langkah 1 - Menetapkan diagnosis HFrEF (*Heart Failure reduce Ejection Fraction*) Atasi kongesti, Mulai GDMT (*Guideline-directed medical therapy*)

Pada pasien dengan $EF \leq 40\%$, dimulai terapi :

1. ARNI /ACE-I / ARB
2. Beta Penyekat (IA)

Pada pasien dengan HFrEF, dengan gejala saat ini atau sebelumnya, penggunaan 1 dari 3 beta penyekat yang terbukti mengurangi mortalitas (misalnya, bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate lepas lambat) direkomendasikan untuk mengurangi mortalitas dan kejadian rawat inap.

3. MRA (IA)
4. SGLT2i (IA)

Panduan penggunaan Beta-Penyekat pada HFrEF (ESC 2021)

Penyekat beta dapat memperbaiki gejala, fungsi ventrikel, mengurangi perawatan rumah sakit karena perburukan pada gagal jantung, dan menurunkan mortalitas.⁶

Indikasi:

1. Pada pasien dengan $EF \leq 40\%$, atau tanpa gejala gagal jantung.

2. Pasien stabil secara klinis (tidak ada perubahan dosis diuretik, tidak ada kebutuhan inotropik IV dan tidak ada tanda retensi cairan berat).

Kontraindikasi :

1. Blok AV (Atrioventrikular) derajat 2 dan 3, *sick sinus syndrome* (tanpa pacu jantung permanen), sinus bradikardia (nadi < 50 x/menit)
2. *Critical limb ischemia*
3. Asma (kontraindikasi relatif) : jika penyekat beta selektif diindikasikan, asma bukan kontraindikasi absolut, tetapi terapi harus diberikan dibawah pengawasan spesialis dengan mempertimbangkan resiko dan manfaatnya; PPOK tidak termasuk kontraindikasi pemberian penyekat beta.
4. Alergi

Hal yang harus diperhatikan :

1. Gagal Jantung berat (NYHA Class IV)
2. Eksaserbasi gagal jantung (< 4 minggu) (rawat inap karena perburukan gagal jantung), Blok AV, atau nadi < 50 x/menit.
3. Terdapat gejala kongesti, hipotensi (SBP <90 mmHg), peningkatan tekanan vena jugular, asites, edema perifer - meredakan kongesti dan mencapai euvolaemia sebelum memulai penyekat beta.
4. Interaksi obat yang harus diperhatikan (resiko bradikardia / Blok AV) :
 - Verapamil
 - Digoxin
 - Amiodarone
 - Ivabradine

Jenis Penyekat Beta

- Bisoprolol
Dosis dimulai 1.25 mg 1x/ hari, target dosis 10 mg/hari
- Carvedilol
Dosis dimulai 3.125 mg 2x/ hari, target dosis 25 mg 2x/hari (Target dosis 50 mg 2x/hari jika berat badan > 85 kg)

- Metoprolol succinate
Dosis dimulai 12.5-25 mg 1x/ hari, target dosis 200 mg/hari
- Nebivolol
Dosis dimulai 1.25 1x/ hari, target dosis 10 mg/hari

Cara pemberian Penyekat Beta pada gagal jantung

- Inisiasi beta penyekat dengan dosis terendah dan pasien dalam kondisi stabil
- Naikkan dosis dua kali lipat dengan interval tidak kurang dari 2 minggu (uptitration yang lebih lambat mungkin diperlukan pada beberapa pasien)
- Tujuan terapi untuk mencapai target dosis atau mencapai dosis tertinggi yang dapat ditoleransi pasien (pemberian terapi penyekat beta lebih baik daripada tanpa diberikan)
- Monitor nadi, tekanan darah, dan gejala (tanda dan gejala kongesti, berat badan)
- Perawat spesialis gagal jantung dapat membantu mengedukasi pasien, tindak lanjut dan penyesuaian dosis

Edukasi kepada pasien mengenai penggunaan penyekat beta

1. Jelaskan keuntungan dari terapi penyekat beta dan jelaskan efek samping yang dapat terjadi
2. Edukasi pasien untuk melaporkan gejala yang terjadi, gejala tersebut biasanya dapat ditangani dengan mudah dengan penyesuaian obat lain, pasien harus disarankan untuk tidak menghentikan terapi penyekat beta tanpa konsultasi dengan dokter.
3. Selama fase inisiasi atau uptitration untuk mendeteksi dan mengobati gejala secara dini, pasien disarankan untuk menimbang berat badan setiap hari (setelah berjalan, sebelum berpakaian, setelah buang air besar, sebelum makan) dan meningkatkan dosis diuretik jika berat badannya meningkat, secara terus-menerus (>2 hari) sebanyak 1,5-2 kg/hari.⁶

Uji Klinis Beta Penyekat di HFrEF

Trial	Drug	Major Inclusion Criteria	Mean follow-up (years)	Impact of treatment on primary endpoint	Other results
COPEMEDI ²	Carvedilol (n=1134) vs placebo (n=1133)	LVEF < 25%, NYHA II-IV	0.9	All-cause mortality reduced by 35% (32% vs 17%) (p<0.001)	Reduction in combined all-cause mortality and any hospitalization rate by 38% (p<0.001)
COMPELL ²	Bisoprolol (n=1127) vs placebo (n=1125)	LVEF < 35%, NYHA II-IV	1.1	All-cause mortality reduced by 34% (32% vs 17%) (p<0.001)	Reduction in combined CV mortality or CV hospitalization rate by 25% (p<0.001)
MERIT-HF ²	Metoprolol CR/XL (n=2081) vs placebo (n=2081)	LVEF < 40%, NYHA II-IV	1.0	All-cause mortality reduced by 34% (7% vs 11%) (p<0.001)	Reduction in the risk of CV death by 35% (p<0.001), sudden death by 41% (p<0.001) and death from aggravated HF by 49% (p<0.001)
SENORS ²	Nebivolol (n=1067) vs placebo (n=1061)	Age >70, HF confirmed as hospitalization in recent 12 months and/or LVEF <35% in recent 6 months	1.8	Combined all-cause mortality and CV hospitalization rate reduced by 14% (33% vs 35%, p=0.04)	-

Penyekat Beta Selektif

- β_1 selektif : Bisoprolol, Atenolol, Metoprolol
 - Metoprolol memiliki selektivitas β_1 yang lebih tinggi pada penyekat β_1 selektif
 - Metoprolol, penyekat β selektif tinggi, memiliki sedikit efek pada metabolisme glukosa dan lipid serta saluran napas.
- β_2 selektif : Propranolol

Metoprolol Succinate

Metoprolol dapat memperbaiki hemodinamik pada gagal jantung kronis. Metoprolol sekali sehari sebagai tambahan untuk terapi standar yang optimal meningkatkan kelangsungan hidup dapat ditoleransi dengan baik.⁹

MERIT-HF, merupakan trial metoprolol pada pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi, sebagai tambahan terapi standar untuk menurunkan angka mortalitas.

Penelitian ini dilakukan selama 1 tahun. Ditemukan kematian semua penyebab lebih rendah pada kelompok metoprolol CR/XL daripada kelompok plasebo (145 [7-2%, per tahun masa tindak lanjut]) vs 217 kematian [11-0%], risiko relatif 0-66 [95% CI 0-53-0-81]; p=0-00009 atau disesuaikan dengan analisis sementara p=0-0062). Ada lebih sedikit kematian mendadak pada kelompok metoprolol CR/XL lebih sedikit dibandingkan pada kelompok plasebo (79 vs 132, 0-59 [0-45-0-78]; p=0-0002) dan kematian akibat gagal jantung yang memburuk (30 vs 58, 0-51[0-33-0-79]; p=0-0023).⁹

Hasil Trial Metoprolol CR/XL sekali sehari sebagai tambahan terapi standar yang optimal dapat menurunkan kejadian rawat inap, mortalitas, angka kematian disebabkan gagal jantung maupun kejadian kematian mendadak.

Pada analisis subkelompok lansia dalam studi MERIT-HF, Metoprolol suksinat mengurangi semua penyebab kematian, kematian mendadak, dan kematian akibat memburuknya gagal jantung pada pasien lanjut usia (≥ 65 tahun) dengan HFrEF.⁹

Kesimpulan

- Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien dengan HF serupa dengan pasien dengan keganasan
- Aktivasi simpatis berhubungan erat dengan perkembangan dan perkembangan gagal jantung
- Penyekat Beta mengintervensi kemunduran progresif fungsi jantung dengan menghambat aktivasi simpatis yang berlebihan, untuk mengobati gagal jantung
- Metoprolol suksinat dalam uji coba MERIT-HF mengurangi semua penyebab kematian, kematian akibat memburuknya HF, dan kematian mendadak pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang (LVEF <40%) NYHA kelas II-IV

DAFTAR PUSTAKA

1. Askoxylakis V, et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: A systematic review. *BMC Cancer*. 2010, 10:105-112
2. Floras JC : Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure: Clinical Implications of an Updated Model. *J Am CollCardiol*. 2009;54(5):375-85.
3. Reed BN, Sueta CA, et al: A Practical Guide for the treatment of symptomatic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Current Cardiology Reviews*. 2015;11(1):23-32
4. Maack C, Elter T, Bohm M : Beta- Penyekat Treatment of Chronic Heart Failure: Comparison of Ceredilol and Metoprolol. *Congestive Heart Failure*. 2003;9(5):263-70.
5. Şaylık F, Cinar T. Comparison of continuous loop diuretic versus bolus injection regimens in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of the literature. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2022 Nov 28;68:1599-605.
6. McDonagh Theresa, Metra Macro, Adamo Marianna, et al : 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 42,3599-3726, doi:10.1093/eurheartj/ehab368
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 May 3;79(17):e263-421.
8. Packer M, et al. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-58
9. Merit-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in-congestive heart failure (MERIT-HF). *The Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
10. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*. 2005 Feb 1;26(3):215-25.

UNDERSTANDING THYROID DYSFUNCTION IN HEART FAILURE: AN OVERLOOKED FEATURE

Leonardo Paskah Suciadi, dr., SpJP, FIHA, FESC

Siloam Heart Institute of Siloam Hospitals Kebon Jeruk

be.bakerstreet@gmail.com

Abstrak

Hormon tiroid merupakan hormon metabolik yang berkaitan erat dengan sistem kardiovaskular, khususnya miokardium. Penilaian fungsi tiroid direkomendasikan pada semua penderita gagal jantung dikarenakan baik kondisi hipo maupun hipertiroid dapat menyebabkan atau mencetuskan gagal jantung. Gejala gangguan tiroid pada penderita gagal jantung seringkali tertutupi atau tumpang tindih dengan klinis gagal jantung itu sendiri sehingga komorbid ini seringkali terlewatkan jika diskriminasi rutin. Selain itu, hipo maupun hipertiroid subklinis juga merupakan kondisi yang perlu diterapi karena berkorelasi dengan luaran yang buruk pada penderita gagal jantung. Di lain pihak, hipertiroid akan meningkatkan risiko aritmia khususnya fibrilasi atrial yang akan semakin memperberat klinis gagal jantung. Terapi disfungsi tiroid dapat mengikuti panduan endokrin standar. Tidak terdapat bukti ilmiah khusus akan preferensi jenis terapi tiroid tertentu yang berkorelasi dengan luaran gagal jantung yang lebih baik. Dengan demikian, target utama adalah mencapai status eutiroid, paralel dengan inisiasi obat-obatan gagal jantung berdasarkan panduan. Resolusi fungsi tiroid berpotensi dalam pemulihan klinis gagal jantung, bahkan pada sebagian kasus pemulihan sempurna gagal jantung dapat tercapai dengan normalisasi fungsi hormon ini.

Kata kunci: hormon tiroid, hipotiroid, hipertiroid, gagal jantung, komorbid

Pendahuluan

Hormon tiroid telah lama diketahui memiliki efek signifikan terhadap sistem kardiovaskuler. Secara klinis, baik kelebihan maupun kekurangan hormon metabolik ini berpotensi dalam

menimbulkan kelainan berupa aritmia, kardiomiopati dan gagal jantung, serta dislipidemia dan aterosklerosis pembuluh darah. Data terkini bahkan menunjukkan bahwa hipotiroid maupun hipertiroid subklinis turut berdampak pada terjadinya berbagai abnormalitas sistem kardiovaskuler tersebut, salah satunya gagal jantung onset baru. Oleh karena itu, skrining rutin kadar hormon ini pada kasus baru gagal jantung dianjurkan oleh panduan terkini.

Gagal jantung merupakan penyakit progresif yang bersifat sistemik, sehingga kondisi ini seringkali disertai dengan berbagai komorbid. Disfungsi tiroid merupakan salah satu jenis penyerta kelainan endokrin yang cukup sering ditemui pada praktik klinis. Dengan demikian, identifikasi kelainan ini merupakan tahapan penting dalam skrining awal pada semua penderita gagal jantung.

Status tiroid secara sederhana dapat diketahui melalui pengecekan tes fungsi tiroid melalui darah perifer. Seperangkat hormon yang perlu dicek meliputi *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), suatu hormon yang diproduksi oleh kelenjar pituitari, serta hormon tiroksin bebas (FT4) dan triiodotironin bebas (FT3). Secara umum, status hipertiroid nyata ditandai dengan konsentrasi TSH yang rendah disertai dengan FT4 yang meningkat. Sebaliknya, dikatakan hipotiroid nyata apabila apabila TSH meningkat dan FT4 yang rendah. Jika konsentrasi TSH menurun bermakna namun FT4 dalam batas normal, dikatakan sebagai hipertiroid subklinis. Sedangkan jika konsentrasi TSH meningkat namun FT4 dalam rentang normal, maka dikatakan sebagai hipotiroid subklinis. Pemeriksaan sederhana tersebut dan interpretasinya dapat dilakukan secara praktis pada penderita gagal jantung, dan apabila terdapat abnormalitas fungsi tiroid, maka terapi yang ditujukan terhadap kelainan tersebut akan menunjang pemulihan klinis gagal jantung yang dimiliki pasien.

Disfungsi hormon tiroid dan gagal jantung

Hormon tiroid memainkan peranan fisiologi yang penting dalam regulasi fungsi miokardium. T3 meregulasi ekspresi pengkodean genetik dari aparatus kontraktile dan pengaturan kalsium intraselular baik pompa SERCA2a maupun inhibitorynya fosfolamban. Hormon ini juga berdampak langsung terhadap efek kronotropik dan inotropik melalui reseptor adrenergik Beta-1. Selain itu, tiroid juga memiliki peranan dalam menurunkan resistensi vaskular sistemik melalui peningkatan produksi *nitric oxide* (NO) endotelial yang memicu relaksasi otot polos dinding vaskuler. Peningkatan curah jantung dapat turut terjadi terkait dengan peningkatan preload yang berasal dari bertambahnya aliran vena balik dikarenakan venokonstriksi sistemik dan aktivasi sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron yang berdampak pada retensi cairan dan garam. Dengan demikian, dapat

dikatakan bahwa hormon tiroid memiliki keterlibatan baik dalam hemodinamik maupun metabolisme seluler di sistem kardiovaskuler.

Kedua kondisi hipertiroid maupun hipotiroid dapat berkonsekuensi terjadinya gagal jantung. Hipertiroid akan menimbulkan kondisi hiperdinamik dan luaran tinggi yang ditandai dengan peningkatan preload, denyut nadi, kontraktilitas ventrikel, dan penurunan resistensi perifer. Komplikasi krisis tiroid dapat menimbulkan gagal jantung akut dengan karakteristik luaran yang tinggi, dan kondisi emergensi ini tidak jarang disertai dengan gangguan hemodinamik yang ekstrem yang berdampak pada mortalitas pasien. Tidak jarang fibrilasi atrial muncul sebagai komplikasi tambahan, dan hal tersebut akan semakin menurunkan performa jantung dan gangguan hemodinamik lebih lanjut. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa penderita hipertiroid menunjukkan adanya peningkatan massa ventrikel kiri dibandingkan dengan individu dengan eutiroid. Hipertrofi ventrikel kiri demikian tentunya akan menjadi substrat potensial untuk terjadinya gagal jantung dikemudian hari. Selain ini, kadar hormon tiroid yang tinggi juga diduga menimbulkan penyakit vaskuler paru dan hipertensi pulmonal.

Sementara ini, pasien dengan hipotiroid seringkali memiliki gangguan relaksasi terkait dengan reduksi ekspresi gen SERCA2a, peningkatan ekspresi fosfolamban, dan akumulasi kalsium intraseluler. Gangguan diastolik demikian pada awalnya akan menimbulkan keluhan khas gagal jantung saat pasien beraktivitas dikarenakan adanya peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri. Abnormalitas hemodinamik serupa juga dapat ditemukan pada kasus hipotiroid subklinis dimana beberapa penelitian menuntukan bahwa insiden gagal jantung meningkat apabila kadar serum TSH ≥ 10 mIU/L. Meskipun kebanyakan kasus hipotiroid akan menimbulkan gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal, kemungkinan lain dengan adanya peningkatan risiko aterosklerosis dan penyakit jantung koroner pada populasi ini, maka disfungsi sistolik pun dapat terjadi.

Terapi gagal jantung pada kondisi hipertiroid maupun hipotiroid mengikuti panduan gagal jantung pada umumnya, berdasarkan dari profil klinis gagal jantungnya. Manifestasi klinis sebagai gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi, maka agen penyekat ACE, penyekat reseptor Beta, antagonis aldosterone, dan *Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitor* (SGLT2i) dapat diindikasikan. SGLT2i dapat diekstrapolasikan bagi penderita disfungsi tiroid dengan gagal jantung dengan ejeksi fraksi normal, meskipun bukti klinis spesifik akan manfaatnya pada kasus gagal jantung luaran tinggi atau dengan disfungsi tiroid belum tersedia. Penderita dengan akumulasi cairan memerlukan agen diuretik. Agen penyekat reseptor Beta dapat diindikasikan pada kondisi takikardia maupun fibrilasi atrial, dan dalam hal ini propranolol memiliki manfaat tambahan dalam mereduksi konversi T4 ke T3

(bentuk hormon aktif) di sirkulasi perifer. Selain itu, tentunya terapi spesifik terhadap disfungsi tiroid merupakan langkah terpenting dalam mengatasi gagal jantung pada kasus ini. Substitusi hormon tiroid diperlukan pada kasus hipotiroid, sementara antagonis tiroid, semisal tiomazol, diindikasikan pada hipertroid. Skrining dan modifikasi faktor risiko kardiovaskuler lainnya juga diperlukan dikarenakan hormon ini kerap menimbulkan masalah metabolik sistemik, khususnya pada kasus hipotiroid.

Pada penderita gagal jantung kronik, kadar T3 total yang rendah seringkali dijumpai, bersamaan dengan kadar TSH dan FT4 yang normal. Kondisi dinamakan sindrom T3 yang rendah. Hal ini disebabkan oleh adanya gangguan konversi T4 ke T3 di sirkulasi perifer. Penurunan nilai T3 ini berkorelasi secara proporsional dengan beratnya disfungsi ventrikel kiri, dan ternyata menjadi prediktor independen terhadap penyebab kematian segala sebab pada populasi ini. Konsekuensi lain dari rendahnya kadar T3 total ini adanya hipoksia dan inflamasi jaringan, yang selanjutnya semakin menurunkan kapasitas fisik pasien.

Studi *Penn Heart Failure* yang melibatkan 1365 pasien gagal jantung rawat jalan menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara disfungsi tiroid dengan derajat beratnya klinis gagal jantung, fibrilasi atrial, dan luaran akhir gabungan untuk indikasi pemasangan alat bantu artifisial ventrikel kiri (LVAD), transplantasi jantung, atau mortalitas segala sebab. Temuan spesifiknya berupa hipotiroid subklinis dengan TSH ≥ 7 mIU/L berkorelasi dengan peningkatan 3 kali lipat kejadian gabungan luaran akhir ini, sementara kadar T3 yang rendah berkaitan dengan peningkatan 2 kali lipat dari risiko serupa. Namun sayangnya pada saat ini masih belum terdapat bukti ilmiah yang jelas perihal manfaat terapi suplementasi tiroid pada hipotiroid subklinis maupun sindrom T3 yang rendah bagi penderita gagal jantung.

Kesimpulan

Hipotiroid maupun hipertroid nyata dapat mencetuskan terjadinya gagal jantung, sehingga skrining fungsi hormon tiroid direkomendasikan pada setiap penderita gagal jantung onset baru. Terapi terhadap disfungsi tiroid ini akan berpotensi untuk terjadinya pemulihan klinis gagal jantung. Selain itu, kondisi gagal kronik sendiri sering berkaitan dengan insidensi hipotiroid subklinis maupun sindrom T3 yang rendah. Namun dampak klinis dari kondisi ini maupun peranan terapinya masih bersifat kontroversial.

Daftar Pustaka

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26: 1343–1421.

2. Cappola AR, Desai AS, Medici M, et al. Thyroid and cardiovascular disease. *Circulation*. 2019; 139: 2892–2909.
3. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; ehab368
5. Khan R, Sikanderkhel S, Gui J, et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res*. 2020; 11(2): 68-75
6. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1781–1796.
7. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010; 122: 385–393.
8. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Heart Fail*. 2013;1:48–55
9. Frey A, Kroiss M, Berliner D, et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 300–305

HYPERTENSION IN PREGNANCY: TREATMENT BEYOND BLOOD PRESSURE

Hawani Sasmaya Prameswari, dr., SpJP(K), FIHA, FHFA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK UNPAD/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Jawa Barat.

Email: hawanisasmaya@gmail.com

Abstrak

Hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu penyebab utama tingginya angka kematian ibu dan anak di dunia dan Indonesia. Oleh sebab itu, penting untuk mengetahui definisi, diagnosis, dan tatalaksana secara menyeluruh dari hipertensi dalam kehamilan. Saat ini terdapat beberapa batasan kriteria diagnosis serta target tekanan darah pada hipertensi dalam kehamilan yang secara keseluruhan bertujuan untuk menurunkan risiko hipertensi berat dan kematian ibu serta anak. Selain itu, terapi anti-hipertensi perlu disesuaikan dengan tingkat keparahan (severitas) hipertensi serta target tekanan darah. Pada wanita dengan hipertensi dalam kehamilan, studi menunjukkan terjadi peningkatan risiko hipertensi dan penyakit kardiovaskular di kemudian hari, sehingga pemantauan dan evaluasi tekanan darah serta risiko kardiovaskular lain menjadi sangat penting.

Kata kunci: hipertensi dalam kehamilan, preeklampsia, terapi, target tekanan darah, penyakit kardiovaskular

Pendahuluan

Hipertensi dalam kehamilan yang mana termasuk didalamnya hipertensi gestasional, hipertensi kronik, preeklampsia, eklampsia, dan preeklampsia *superimposed* hipertensi kronik, hingga saat ini masih menjadi salah satu penyebab komplikasi kardiovaskular terbanyak selama kehamilan dan pasca kehamilan. Data penelitian yang ada menunjukkan angka kematian ibu secara global akibat hipertensi kehamilan terutama preeklampsia menempati urutan kedua setelah perdarahan jalan lahir. Selain itu, hipertensi dalam kehamilan juga menjadi penyebab kematian janin dan neonatus. Studi epidemiologi menunjukkan 7.5% wanita mengalami hipertensi dalam kehamilan, namun data ini kurang merepresentasikan data di Indonesia. Terdapat beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian hipertensi dalam kehamilan, yaitu nulipara, gemeli, riwayat preeklampsia, hipertensi kronik, diabetes pregestasional, diabetes gestasional, trombofilia, SLE, obesitas, APS, usia diatas 35 tahun, penyakit ginjal kronik, bayi tabung, dan OSNA.

Batasan diagnosis hipertensi dalam kehamilan berkembang, dan batasan tekanan darah sebagai indikasi terapi tertentu juga berubah-ubah seiring dengan kian bertambahnya data ilmiah. Berbagai studi terus berkembang, meliputi pencegahan preeklampsia dan tatalaksana jangka panjang bagi wanita dengan riwayat hipertensi dalam kehamilan terutama preeklampsia.

Literatur ini akan membahas perkembangan kriteria diagnosis, patofisiologi hipertensi dalam kehamilan, serta tatalaksana secara menyeluruh hipertensi dalam kehamilan, pasca persalinan hingga penapisan risiko penyakit kardiovaskular dalam jangka panjang.

Kriteria Diagnosis Dan Patofisiologi Hipertensi Dalam Kehamilan

Kriteria diagnosis hipertensi dalam kehamilan terbaru ialah berdasarkan *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2019* dan *International Society of Hypertension (ISH) 2020*, yaitu tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmhg atau keduanya dalam 2 kali pengukuran setidaknya berselang 4 jam. Hipertensi berat diartikan dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg atau keduanya dengan pengukuran setidaknya berselang 4 jam yang membutuhkan perawatan di rumah sakit. Batasan berbeda jika merujuk pada ISH 2020, hipertensi berat dikategorikan jika tekanan darah sistolik > 170 mmhg dan atau diastolik > 110 mmHg yang membutuhkan perawatan segera. Tidak jarang ibu hamil juga telah mengalami hipertensi sebelum kehamilan yang dikategorikan sebagai hipertensi kronik. Hipertensi kronik ialah hipertensi yang terdiagnosis sebelum atau saat kehamilan kurang dari 20 minggu atau hipertensi yang baru terdiagnosis saat kehamilan dan menetap hingga pasca salin. Adapun kriteria diagnosis dari hipertensi dalam kehamilan terlihat pada **Tabel 1** dibawah ini.

Tabel 1. Definisi Hipertensi dalam Kehamilan

Gangguan Tekanan Darah Tinggi	Definisi
Hipertensi Gestasional	Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg, atau keduanya, diukur pada 2 waktu yang berbeda setidaknya berjarak 4 jam antara satu pengukuran dengan yang lainnya. Terdiagnosis setelah 20 minggu kehamilan dan sebelumnya tidak mengalami tekanan darah tinggi
Preeklamsia	Tekanan darah sistolik ≥ 140 , atau tekanan darah diastolic ≥ 90 mmHg, atau keduanya, diukur pada 2 waktu yang berbeda setidaknya berjarak 4 jam antara satu pengukuran dengan yang lainnya. Terdiagnosis setelah 20 minggu kehamilan dan sebelumnya tidak mengalami tekanan darah tinggi atau tekanan darah tinggi yang berat, ditambah setidaknya salah satu diantara hal-hal dibawah ini: Proteinuria (≥ 300 mg/24 jam, atau PCR ≥ 0.3 , atau dipstick 2+ hanya jika metode kuantitatif lain tidak tersedia Insufisiensi ginjal (kreatinin >1.1 mg/dL atau konsentrasi serum kreatinin naik 2 kali lipat tanpa penyakit ginjal lainnya Trombositopenia ($<100 \times 10^9/L$) Gangguan fungsi hati (ALT/AST $\geq 2x$ batas atas normal) Edema paru Kejadian baru nyeri kepala atau gangguan penglihatan (bukan disebabkan oleh diagnosis

	lain)
Preeklampsia dengan gejala berat	<p>Hipertensi berat (tekanan darah sistolik ≥ 160, atau tekanan darah diastolic ≥ 110 mmHg, atau keduanya)</p> <p>Insufisiensi ginjal (kreatinin >1.1 mg/dL atau konsentrasi serum kreatinin naik 2 kali lipat tanpa penyakit ginjal lainnya)</p> <p>Trombositopenia ($<100 \times 10^9/L$)</p> <p>Gangguan fungsi hati (ALT/AST $\geq 2x$ batas atas normal)</p> <p>Nyeri berat dan persisten pada bagian kuadran kanan atas atau nyeri epigastric yang tidak membaik dengan pengobatan</p> <p>Edema paru</p> <p>Kejadian baru nyeri kepala atau gangguan penglihatan (bukan disebabkan oleh diagnosis lain)</p>

Patofisiologi dari preeklampsia yang saat ini banyak digunakan berkaitan dengan kegagalan dari remodeling arteri spiral (retensi otot halus) yang berdampak pada penurunan perfusi utero-plasental. Kelainan ini akan berdampak pada perubahan bentuk dari villous sehingga terdapat jet turbulensi dengan kecepatan 1-2 m/s (10-20x dari nilai normal) sehingga menimbulkan lepasnya vili dan terbentuknya lesi kistik ekhogenik. Retensi otot halus pembuluh darah juga dapat menimbulkan vasokonstriksi spontan yang berdampak pada peningkatan stress oksidatif. Selain itu, juga terdapat gangguan faktor angiogenik sebagai akibat abnormalitas plasenta.

Perubahan sistem kardiovaskular pada preeklampsia awitan dini atau awitan lanjut dapat dilihat pada **Tabel 2**

Tabel 2. Perubahan Sistem Kardiovaskular Pada Preeklampsia Dini atau Lanjut

Indeks Kardiovaskular	Preeklampsia Term	Preeklampsia Preterm
-----------------------	-------------------	----------------------

Hemodinamik		
Cardiac Index, L/(min·m ²)	2.8	2.6
TVRI, (dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻³)/m ²	800	1200
Geometri LV		
Remodeling Konsentrik	50%	50%
Hipertrofi Konsentrik	20%	5%
Hipertrofi Eksentrik	...	20%
Fungsi Miokardial		
Gangguan Relaksasi	60%	85%
Gangguan Kontraktilitas	40%	60%
Fungsi Ruang Jantung		
Disfungsi Diastolik	40%	50%
Disfungsi Sistolik	...	25%

Tatalaksana Hipertensi Pada Kehamilan

Saat ini terdapat target baru yang lebih rendah dari hipertensi dalam kehamilan, sesuai dengan studi *Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) 2022* maupun *Control of Hypertension Pregnancy Study (CHIPS) 2015*, yaitu < 140/90 mmHg. Target tekanan darah lebih rendah ini menurunkan angka kejadian preeklampsia termasuk manifestasi klinik yang buruk serta risiko persalinan prematur dengan tidak meningkatkan risiko efek samping obat antihipertensi.

ACOG 2019 merekomendasikan untuk memberikan terapi anti hipertensi pada hipertensi dalam kehamilan hanya saat tekanan darah $\geq 160/110$ mmHg. Persalinan perlu dilakukan jika terdapat hipertensi dalam kehamilan yang berat, seperti hipertensi yang tidak terkontrol tekanan darah $\geq 160/110$ mmhg walaupun kehamilan <34 minggu. Terdapat perbedaan rekomendasi target tekanan darah pada hipertensi dalam kehamilan berdasarkan ACC/AHA/ASH 2017, yaitu < 140/90 mmHg yang serupa dengan rekomendasi ISH 2020. Adapun pilihan terapi hipertensi dalam kehamilan sebagai lini pertama adalah labetalol atau methyldopa atau nifedipine, sedangkan alternatif obat penghambat beta adalah metoprolol atau bisoprolol.

Tabel 3. Rekomendasi Obat Antihipertensi dalam Kehamilan

Obat	Kategori	Rekomendasi	Dosis	Keterangan
-------------	-----------------	--------------------	--------------	-------------------

	FDA	ACOG		
Metildopa	B	Lini Pertama	0.5-3 g/hari oral dalam 2-3 dosis	Kemungkinan tidak efektif pada hipertensi berat
Labetalol	C	Lini Pertama	200-2400 mg/hari dalam 2-3 dosis	Resiko bronkokonstriksi
Nifedipine	C	Lini Pertama	30-120 mg/hari	Hindari formulasi sublingual
HCT	B	Lini Kedua	12.5-5 mg/hari	Dapat menyebabkan pengurangan volume intravascular
Hydralazine	C	Lini Kedua	10-50 mg, 3x/hari	Pertimbangkan agen simpatolitik seperti metildopa dan beta bloker
ACEi dan ARB	D	Kontraindikasi	N/A	Berhubungan dengan oligohidramnion, IUGR, hipokalvaria, dysplasia renal, anuria, dan kematian neonatus

Pada hipertensi berat, target tekanan darah sistolik ialah sebesar <140 mmHg dalam 1 jam pertama atau berdasarkan ACOG 2020 target tekanan darah ialah sebesar <140/90 mmHg. Pilihan terapi yang direkomendasikan adalah labetalol iv, nifedipine po, atau nicardipine iv. Pada kondisi khusus, seperti edema paru, maka rekomendasi terapi hipertensi berat adalah nitrogliserin iv. Terapi anti hipertensi tetap dilanjutkan pasca-salin dengan pilihan terapi adalah labetaolol, nifedipine, atau golongan penghambat ACE atau ARB per oral.

Hipertensi Dalam Kehamilan Dan Konsekuensi Jangka Panjang

Hipertensi dalam kehamilan, terutama preeklampsia, telah diketahui sebagai salah satu faktor risiko dari hipertensi dan penyakit kardiovaskular dalam jangka panjang. Selain itu, hipertensi dalam

kehamilan juga meningkatkan risiko terjadinya hipertensi pada kehamilan berikutnya sebesar 16% dan bahkan dapat meningkat hingga 25% jika terjadi preeklampsia awitan dini (<34 minggu). Adapun data penelitian menunjukkan 29-57% hipertensi dalam kehamilan akan hilang dalam 3 hari pasca-salin, sedangkan 50-85% akan hilang dalam 7 hari pasca-salin dan pada dasarnya semua hipertensi dalam kehamilan harus mengalami normalisasi tekanan darah dalam 6 minggu pasca-salin. Jika hal ini tidak terjadi, maka perlu evaluasi akan kemungkinan hipertensi sekunder sebagai etiologi dari hipertensi yang dialami oleh pasien. Ibu yang telah mengalami hipertensi dalam kehamilan pada kehamilan sebelumnya, perlu menjalani konseling pre-konsepsi terkait risiko hipertensi berulang serta pencegahan yang dapat dilakukan, seperti penurunan berat badan. Berat badan dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) kategori obesitas akan meningkatkan risiko hipertensi dalam kehamilan. Selain itu, evaluasi gula darah juga berperan penting. Ibu juga harus diingatkan untuk melakukan pemeriksaan antenatal lebih sering, terutama dalam hal pengendalian tekanan darah, gejala hipertensi dalam kehamilan serta penapisan proteinuria dan manifestasi sistemik hipertensi lainnya.

Salah satu studi meta-analisis menunjukkan hipertensi dalam kehamilan terutama preeklampsia akan meningkatkan risiko hipertensi (OR 3.7), penyakit jantung koroner (OR 2.16), dan stroke (OR 1.81). Hal ini dapat dikaitkan dengan faktor risiko gangguan metabolik yang banyak terjadi pada ibu dengan hipertensi dalam kehamilan dibanding dengan efek secara langsung dari preeklampsia. Mengetahui riwayat kehamilan pasien adalah hal yang sangat penting untuk mengetahui kemungkinan etiologi penyakit kardiovaskular yang diderita oleh pasien.

Kesimpulan

Batasan tekanan darah dari hipertensi dalam kehamilan sesuai dengan rekomendasi ACOG 2019 dan ISH 2020, yaitu sistolik > 140 dan atau diastolik > 90 mmHg atau keduanya dengan pengukuran setidaknya berselang 4 jam. Adapun kategori hipertensi dalam kehamilan belum mengalami perubahan. Batasan hipertensi berat dapat merujuk pada rekomendasi ACOG 2019 dengan sistolik \geq 160 mmHg dan atau diastolik \geq 110 mmHg atau keduanya dengan pengukuran setidaknya berselang 4 jam yang membutuhkan perawatan di rumah sakit. Semua rekomendasi bersepakat bahwa target tekanan darah yang perlu dicapai ialah menurunkan hingga kurang dari 140 mmHg dalam 1 jam pertama dengan pemantauan ketat. Target tekanan darah pada hipertensi dalam kehamilan secara menyeluruh adalah <140/90 mmHg berdasarkan studi CHAP 2022 maupun CHIPS 2015, yaitu <

140/90 mmHg. Target tekanan darah lebih rendah ini menurunkan angka kejadian preeklampsia termasuk manifestasi klinik yang buruk serta risiko persalinan prematur tanpa meningkatkan risiko efek samping dari obat antihipertensi.

REFERENSI

1. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumachi A, McMurtry S, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*.2022;79(2):21-41.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/AphA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*.2018;71:13-115.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.*Hypertension*.2020;75:1334-57.
4. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond.*Hypertension*.2019;72:522-31.
5. Lane-Cordova AD, Khan SS, Grobman WA, Greenland P, Shah SJ. Long term cardiovascular risk associated with adverse pregnancy outcomes.*J Am Coll Cardiol*.2018;73(16):2106-16.
6. Tita AT, Szychowski JM, Dugoff BL, Lawrence K, Hughes BL, Aagaard K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*.2022;386:1781-92.
7. Greene MF, Williams WW. Treating Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*.2022;386:1846-47.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systemic review and metaanalysis. *Br Med J*.2007;335:1-12.

DELIVERING THE NEW ADVANCES IN TREATMENT OF HEART FAILURE

Silfi Pauline Sirait, dr., SpJP, FIHA

Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan, Jakarta

silfi.p.sirait@gmail.com

ABSTRAK

Gagal jantung adalah sindroma klinis dengan gejala dan tanda yang diakibatkan kelainan struktural maupun fungsional pada jantung dan terkait dengan peningkatan kadar *natriuretic peptide* yang meningkat dan/atau bukti kongesti pulmonal ataupun sistemik. Gagal jantung diklasifikasikan berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF): gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (*heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF) dengan LVEF $\leq 40\%$, gagal jantung dengan penurunan ringan fraksi ejeksi (*heart failure with mildly reduced ejection fraction* – HFmrEF) dengan LVEF 41-49%, gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (*heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF) dengan LVEF $\geq 50\%$, dan gagal jantung dengan perbaikan fraksi ejeksi (*heart failure with improved ejection fraction* – HFimpEF) dengan LVEF *baseline* $\leq 40\%$, peningkatan LVEF $\geq 10\%$ dari *baseline*, dan pengukuran ulang LVEF $> 40\%$. Meskipun terdapat kemajuan pesat pada tatalaksana gagal jantung di beberapa dekade terakhir, prognosinya masih buruk dengan angka mortalitas dan hospitalisasi yang lebih tinggi akibat perburukan gagal jantung. Oleh sebab itu, perkembangan strategi tatalaksana termasuk terapi farmakologis dibutuhkan untuk memperbaiki prognosis gagal jantung. Beberapa uji klinis besar terbaru menunjukkan keunggulan beberapa agen farmakologis baru, termasuk di antaranya sacubitril-valsartan, golongan *type 2 sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors*, serta obat vasodilator dan inotropik baru, yaitu vericiguat dan omecantiv mecarbil.

Kata kunci: tata laksana gagal jantung, sacubitril-valsartan, *SGLT2-inhibitor*, vericiguat, omecamtiv mecarbil

Pendahuluan

Pasien dengan gagal jantung seringkali mengalami hospitalisasi akibat dekompensasi gagal jantung.¹ Meskipun risiko kematian menurun dengan fraksi ejeksi yang lebih tinggi, angka risiko hospitalisasi akibat gagal jantung tetap statis pada semua spektrum fraksi ejeksi pasien gagal jantung. Gagal jantung diklasifikasikan sesuai dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF)²; gagal gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (*heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF) dengan LVEF $\leq 40\%$, gagal jantung dengan penurunan ringan fraksi ejeksi (*heart failure with mildly reduced ejection fraction* – HFmrEF) dengan LVEF 41-49%, gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (*heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF) dengan LVEF $\geq 50\%$, dan gagal jantung dengan perbaikan fraksi ejeksi (*heart failure with improved ejection fraction* – HFimpEF) dengan LVEF *baseline* $\leq 40\%$, peningkatan LVEF $\geq 10\%$ dari *baseline*, dan pengukuran ulang LVEF $> 40\%$.

Hospitalisasi berulang merupakan beban dengan proporsi yang besar pada pasien dengan HFmrEF atau HFpEF dibandingkan HFrEF.¹ Hospitalisasi berulang pada HFmrEF dan HFpEF, seperti halnya pada HFrEF, berasosiasi dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Semakin meningkatnya hospitalisasi berulang, kemungkinan risiko mortalitas kardiovaskular maupun *all-cause mortality* akan meningkat. Meskipun banyak kemajuan pesat dalam terapi gagal jantung, gagal jantung masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia.³ Meskipun insidensi gagal jantung secara umum relatif stabil, atau cenderung menurun, insidensi gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (*heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF) terus meningkat. HFpEF kini mencakup lebih dari 50% kasus gagal jantung,⁴ dengan luaran yang sebanding dengan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (*heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF). Sebelumnya, pilihan tatalaksana pada HFpEF terbatas pada manajemen penyakit komorbid,³ namun dengan perkembangan di dekade terakhir terkait patofisiologi HFpEF, metode diagnostik, dan prediksi prognostik telah menghasilkan strategi tata laksana yang lebih efektif. Dengan dukungan hasil uji klinis terbaru, ada kebutuhan yang meningkat akan diagnosis yang akurat dan implementasi *guideline-directed medical therapy* (GDMT) sedini mungkin.

Sejak studi PARADIGM-HF, banyak studi lanjutan terbaru yang mendukung relevansi penggunaan sacubitril-valsartan pada HFrEF.⁵ Temuan yang tidak terduga juga ditunjukkan dengan penggunaan *type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor* (SGLT2i) yang menunjukkan egek luar biasa pada prevensi hospitalisasi gagal jantung pada pasien dengan DM tipe 2. Studi DAPA-HF, EMPEROR-reduced, dan SOLOIST menunjukkan bukti terbaru dari dapagliflozin, empagliflozin, dan sotagliflozin, pada prognosis pasien gagal jantung, baik dengan ataupun tanpa DM tipe 2. Selain itu, bukti-bukti baru juga ditemukan dalam peran vericiguat, sebuah vasodilator, dan omecamtiv (sebuah *myotrope*). Di atas itu semua, temuan baru menunjukkan pendekatan terapeutik untuk pasien dengan HFmrEF dan HFpEF yang selama ini masih terbatas.

Modulasi Neurohormonal dan Sacubitril-Valsartan pada HFrEF

Sesuai patofisiologi neurohormonal pada pasien dengan gagal jantung, penggunaan *ACE inhibitors* (ACE-i), *beta blockers*, *mineralocorticoid receptor antagonists* (MRAs), dan *angiotensin II receptor blockers* (ARBs) membawa kepada perbaikan prognosis pada pasien HFrEF.⁶ Pendekatan terapi ini semakin disempurnakan dengan inhibisi *neprilysin*, sebuah endopeptidasi endotel yang terlibat dalam degradasi *natriuretic peptides* (NP). Sistem NP berlawanan dengan kerja sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan aktivasi saraf simpatis (SNA)⁷ dengan meningkatkan natriuresis dan diuresis, dengan efek antifibrosis di tingkat kardiak dan vasodilasi dan inhibisi RAAS. Kadar NP dalam serum meningkat seiring perburukan gagal jantung, menyeimbangkan efek negatif dari peningkatan aktivitas RAAS dan SNA. Namun efektivitasnya menurun secara progresif akibat kelainan tingkat responsif dari organ target atau penurunan kadar NP yang aktif secara biologis. Kondisi terakhir ini tampaknya berkaitan dengan peningkatan aktivitas *neprilysin*, dan oleh sebab itu, inhibisinya dapat meningkatkan kembali aktivitas NP. Namun, *neprilysin* juga bertanggung jawab untuk degradasi substrat lain yang mendorong terjadinya *remodelling*, seperti angiotensin II. Oleh sebab itu, inhibitor *neprilysin*, sacubitril, dipasangkan dengan antagonis angiotensin II, valsartan, untuk dapat menimbulkan efek terapeutiknya.

Sudah lebih dari lima tahun sejak hasil studi PARADIGM-HF⁸ dipublikasikan, yang menunjukkan efek sacubitril-valsartan pada penurunan perburukan gagal jantung dan juga mortalitas saat dibandingkan dengan enalapril. Sacubitril-valsartan dapat menurunkan hospitalisasi gagal jantung sangat dini pada *follow-up*, dan juga readmisi 30 hari dan jumlah keseluruhan hospitalisasi gagal jantung. Setelah PARADIGM-HF, studi EVALUATE-HF⁹ dan PROVE-HF¹⁰ memberikan data lebih jauh mengenai efek sacubitril-valsartan pada remodeling jantung, sehingga memperkuat bukti kegunaannya pada HFrEF.

Dari sudut pandang klinis, kemungkinan adanya efek benefisial dari stadium penyakit yang lebih kritis seperti *acute decompensated heart failure* (ADHF) juga harus disorot melampaui relevansi efek anti remodeling dari inisiasi dini sacubitril-valsartan pada pasien HFrEF. Studi PIONEER-HF¹¹ menunjukkan bukti baru, di mana terbukti bahwa sacubitril-valsartan lebih superior dari enalapril dalam menurunkan konsentrasi NT-proBNP plasma sebagai *surrogate end point* dalam terapi HFrEF. Selanjutnya, studi TRANSITION¹² menunjukkan bukti kuat pada keamanan sacubitril-valsartan sebelum dan sesudah *discharge* dari rumah sakit.

Sodium-glucose Cotransporter Inhibitors

Pendekatan terapeutik terbaru yang didasarkan pada pemberian *sodium-glucose cotransporter inhibitors* (SGLT2i), terbukti memberikan efek positif pada perjalanan klinis HFrEF.² SGLT2i awalnya diinvestigasi untuk efek hipoglikemianya pada pasien dengan DM tipe 2. Golongan obat baru ini secara tidak diduga menunjukkan penurunan yang sangat bermakna pada hospitalisasi terkait gagal jantung pada setting DM tipe 2. Dua studi, yaitu DAPA-HF¹³ dan EMPEROR-reduced¹⁴, menunjukkan efek benefisial dari SGLT2i pada subyek HFrEF dengan dan tanpa DM tipe 2. DAPA-HF menunjukkan dapagliflozin bila dibandingkan plasebo dapat menurunkan hospitalisasi dan mortalitas (baik kardiovaskular maupun *all-cause*) secara signifikan.¹³ Analisis lanjut menunjukkan efek benefisial dapagliflozin independen dari adanya DM tipe II, riwayat pengobatan lainnya, dan

angka LVEF. Pada studi EMPEROR-reduced, empagliflozin saat dibandingkan dengan plasebo terbukti menurunkan *composite primary end point* berdasarkan mortalitas kardiovaskular dan hospitalisasi pertama gagal jantung. Efek benefisial ini terutama didorong dengan penurunan hospitalisasi gagal jantung, sedangkan tidak ada perubahan signifikan pada mortalitas kardiovaskular. Empagliflozin juga dapat mengubah secara signifikan *secondary end point*, yang ditunjukkan dengan hospitalisasi pertama dan hospitalisasi berulang akibat gagal jantung, penurunan GFR, dan luaran terkait renal.¹⁴ Efek ini ditemukan terlepas dari status diabetes dan riwayat pengobatan lainnya. Metaanalisis DAPA-HF dan EMPEROR-reduced menunjukkan kemampuan SGLT2i untuk menurunkan hospitalisasi gagal jantung dan mortalitas kardiovaskular secara signifikan, terlepas dari latar belakang pengobatan lainnya.

Studi SOLOIST menunjukkan data lebih lanjut dari penggunaan sotagliflozin pada pasien yang dirawat dengan ADHF.¹⁵ Studi ini melibatkan pasien DM tipe II dengan HFrEF, HFmrEF, dan HFpEF, dan hasilnya menunjukkan sotagliflozin mampu menurunkan kejadian *primary composite end point* secara signifikan, yaitu total angka kematian kardiovaskular dan hospitalisasi gagal jantung dan/atau kedatangan urgen ke fasilitas kesehatan (kejadian pertama dan ulangan). Tidak ada efek signifikan pada penurunan kejadian kardiovaskular dan *all-cause mortality*. Untuk pertama kalinya, studi SOLOIST memberikan data pada pasien HFmrEF dan HFpEF, di mana penurunan yang serupa pada *primary end point* ditemukan pada kelompok dengan dan tanpa *preserved* LVEF.

Mekanisme kerja bagaimana SGLT2i dapat menurunkan kejadian terkait gagal jantung belum jelas tergambar, meskipun efeknya terhadap prognosis sangat bermakna.² Pemberian SGLT2i menurunkan ambang batas glikosuria dan transpor glukosa maksimal di tubulus pada pasien dengan diabetes, yang selanjutnya menyebabkan penurunan kadar glukosa darah, sehingga memperbaiki sekresi dan sensitivitas insulin. Efek ini ditemukan juga pada pasien nondiabetes, namun keuntungannya jauh melampaui kontrol glikemik. Salah satu kemungkinan efek menguntungkan dari SGLT2i adalah efek osmotik diuresisnya, yang dapat berkontribusi pada stabilitas hemodinamik dan mendukung potensi *loop diuretic* tanpa menyebabkan gangguan elektrolit dan aktivasi RAAS. Efek metabolik, antiinflamasi, dan antifibrotik, disertai perbaikan dalam *myocardial energetics* akibat peningkatan hematokrit dan penghantaran oksigen atau dengan perubahan substrat *myocardial energetics* juga diduga menjadi dasar mekanismenya.

Obat vasodilator dan inotropik baru: Vericiguat dan omecamtiv mecarbil

Studi VICTORIA-HF membandingkan vericiguat dengan plasebo pada 5050 pasien dengan CHF.¹⁶ Penurunan kadar *cyclic guanosine monophosphate* dapat berkontribusi pada progresi gagal jantung. Vericiguat adalah obat baru yang memodulasi *nitric oxide (NO)-guanylyl monophosphate-phosphodiesterase pathway* dengan menstimulasi *guanylate cyclase* atau meningkatkan sensitivitasnya terhadap NO endogen. Dalam studi ini, vericiguat di-uptitrasi dari dosis 2.5 hingga 10 mg sekali sehari pada pasien gagal jantung dengan kelas NYHA II-IV dan dengan LVEF <45%. Vericiguat secara signifikan menurunkan *composite primary end point* (hospitalisasi pertama akibat gagal jantung atau mortalitas kardiovaskular) dalam *follow-up* median 10.8 bulan.

Studi GALACTIC-HF menguji efek obat kelas baru dengan efek inotropik yang berbeda dari kelas lainnya, yaitu omecamtiv mecarbil (OM).¹⁷ OM adalah *myotrope*, yaitu obat yang dapat secara langsung mengaktivasi miosin jantung secara independen dari kalsium dengan meningkatkan jumlah kepala miosin yang dapat menarik filamen actin saat depolarisasi. Akibatnya, OM meningkatkan durasi sistolik ventrikel, waktu ejeksi sistolik, dan aliran darah ke aorta dalam setiap kontraksi tanpa konsumsi oksigen yang tinggi.

Studi COSMIC-HF¹⁸ pertama kali mengevaluasi efek OM pada pasien HFrEF stabil yang diacak untuk menerima OM 25 mg dua kali sehari (kelompok *fixed-dose*), 25 mg dua kali sehari dititrasi ke 50 mg dua kali sehari dengan dipandu secara farmakokinetik (kelompok *pharmacokinetic-titration*) atau plasebo selama 20 minggu. Peningkatan signifikan dari waktu ejeksi sistolik dan *stroke volume*, dan juga penurunan diameter akhir sistolik dan akhir diastolik dari ventrikel kiri serta penurunan NT-proBNP darah ditemukan pada kelompok *pharmacokinetic-titration* dibandingkan dengan kelompok plasebo.

Hasil studi VICTORIA-HF dan GALACTIC-HF menunjukkan bahwa vericiguat dan OM adalah obat yang tidak memperbaiki sintasan pasien namun dapat berguna bagi pasien dengan riwayat ADHF untuk menurunkan angkat readmisi.

Kesimpulan

Bukti terbaru mengkonfirmasi relevansi pemberian sacubitril-valsartan dan juga kegunaan SGLT2i untuk pengobatan HFrEF yang bertujuan menurunkan luaran gagal jantung. Kombinasi sacubitril dan valsartan atau ACE-i/ARB, *beta blockers*, MRA, dan SGLT2i menunjukkan kerja sinergistik terhadap progresi HFrEF. Selain keempat kelas obat ini, pendekatan terapeutik lainnya dapat bekerja terhadap mekanisme patofisiologis lainnya, yang menunjukkan perbaikan lebih jauh lagi dalam prognosis pasien gagal jantung.² Meskipun banyak kemajuan bermakna dalam pengertian kita akan patofisiologi HFpEF, tata laksana pada kelompok ini masih merupakan tantangan tersendiri dan menjadi isu menarik dalam arena kardiovaskular. Obat baru yang menargetkan etiologi berbeda membuka kesempatan baru bagi kemajuan terapeutik di masa yang akan datang.

Daftar Pustaka

1. Jhund PS, Claggett BL, Talebi A, et al. Effect of dapagliflozin on total heart failure events in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *JAMA Cardiology*. 2023;8(6):554.
2. Tsutsui H. Recent advances in the pharmacological therapy of chronic heart failure: Evidence and guidelines. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;238:108185.
3. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(18):1835-1878.
4. Correction to: Heart disease and stroke statistics—2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(2).

5. Iacoviello M, Palazzuoli A, Gronda E. Recent advances in pharmacological treatment of heart failure. *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(11).
6. Braunwald E. Heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(1):1-20.
7. Buggey J, Mentz RJ, DeVore AD, Velazquez EJ. Angiotensin receptor NEPRILYSIN inhibition in heart failure: Mechanistic action and clinical impact. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(9):741-750.
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–NEPRILYSIN inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
9. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1077.
10. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-terminal pro–B-type natriuretic peptide following initiation of Sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1085.
11. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–NEPRILYSIN inhibition in acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539-548.
12. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/Valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: Primary results of the Randomised Transition Study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(8):998-1007.
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
14. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-1424.
15. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):117-128.
16. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1883-1893.
17. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with Omecamtiv Mecarbil in systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):105-116.
18. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic oral study of myosin activation to increase contractility in heart failure (cosmic-HF): A phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10062):2895-2903.

The logo features the text 'iHEF CARD' in a stylized font. The 'i' is white with a dot, 'HEF' is red, and 'CARD' is blue. The letters are partially enclosed by a grey circular shape. Below the main text, the word '3rd' is written in a smaller, grey font.

**iHEF
CARD**
3rd

The 3rd Indonesian
Symposium on Heart Failure and
Cardiometabolic Disease 2023

