



PEDOMAN TATALAKSANA GAGAL JANTUNG

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA
2023

EDISI KETIGA

PEDOMAN TATALAKSANA GAGAL JANTUNG

Disusun Oleh:

Dian Yaniarti Hasanah
Edrian Zulkarnain
Habibie Arifianto
Hawani Sasmaya
Leonardo Paskah Suciadi
Paskariatne Probo Dewi
Rarsari Soerarso
Siti Elkana Nauli
Vebiona Kartini Prima Putri
Wahyu Aditya
Yuke Sarastri

ISBN No. 978-623-6311-38-7

Cetakan Ketiga, Juni 2023

Penerbit:

**PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA
2023**

KONTRIBUTOR

**dr. Dian Yaniarti Hasanah, SpJP,
FIHA**

Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Rumah Sakit Pusat Jantung
Nasional Harapan Kita Jakarta

**dr. Edrian Zulkarnain, SpJP(K),
FIHA**

Rumah Sakit Umum Pusat Dr.
Mohammad Hoesin Palembang

**Dr. dr. Habibie Arifianto, M.Kes,
SpJP(K), FIHA**

Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret
Rumah Sakit Universitas
Sebelas Maret Solo

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

Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran
Universitas Padjajaran
Rumah Sakit Dr. Hasan
Sadikin Bandung

**dr. Leonardo Paskah Suciadi,
SpJP(K), FIHA, FESC**

Rumah Sakit Siloam
Kebon Jeruk Jakarta

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

Rumah Sakit Pusat Angkatan
Darat Gatot Soebroto Jakarta

**dr. Rarsari Soerarso, MARS,
SpJP(K), FIHA, FHFA**

Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Rumah Sakit Pusat Jantung
Nasional Harapan Kita Jakarta

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

Rumah Sakit Umum Daerah
Kabupaten Tangerang

**dr. Vebiona Kartini Prima Putri,
SpJP, FIHA, FHFA**

Rumah Sakit Awal Bros
Pekanbaru

dr. Wahyu Aditya, SpJP(K), FIHA
Rumah Sakit Pusat Angkatan
Darat Gatot Soebroto Jakarta

**dr. Yuke Sarastri, M.Ked(Cardio),
SpJP, FIHA**
Departemen Penyakit Jantung
dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara
Rumah Sakit Umum Pusat Haji
Adam Malik Medan

KATA SAMBUTAN KETUA PP PERKI

Assalamualaikum Wr. Wb.

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, maka buku **Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung edisi tahun 2023** yang disusun oleh Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Penyakit Kardiometabolik Perhimpunan Dokter Kardiovaskular Indonesia ini dapat terselesaikan dengan baik.

Kami berharap buku ini dapat dipergunakan sebagai pedoman dan pegangan Sejawat dalam menambah dan memperdalam pengetahuan khususnya mengenai diagnosis dan tatalaksana gagal jantung terkini, sehingga dapat membantu memberikan pelayanan yang terbaik bagi pasien di rumah sakit dan fasilitas-fasilitas pelayanan kesehatan di seluruh Indonesia.

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

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

Semoga buku pedoman ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamua'alaikum Wr. Wb.



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

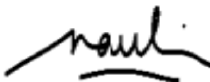
KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, Allah SWT atas selesainya Rekomendasi Tatalaksana Gagal Jantung 2023 yang merupakan pembaharuan dari rekomendasi sebelumnya tahun 2020. Kami berupaya agar rekomendasi ini mampu laksana dan dapat digunakan sebagai acuan Pedoman Praktek Kedokteran di masing-masing institusi dalam rangka memperbaiki angka kematian dan rawat berulang pasien gagal jantung di Indonesia.

Kecepatan dan ketepatan penanganan gagal jantung merupakan kunci utama keberhasilan memperbaiki luaran kematian dan rawat ulang. Meskipun banyak perkembangan pemahaman mengenai patofisiologi gagal jantung dan terapi terbaru, progresivitas penyakit ini masih merupakan misteri yang akan terus terkuak, sehingga pembaharuan demi pembaharuan terapi dan diagnosis akan menjadi fokus utama.

Kami berharap buku ini dapat menjadi pegangan profesional kesehatan yang terlibat dalam perawatan gagal jantung dengan tujuan mendalami pemahaman dan pengetahuan mengenai diagnosis dan pemilihan terapi gagal jantung, serta membantu pemilihan pengobatan yang tepat kepada setiap pasiennya. Akhir kata, kami sampaikan penghargaan dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada para penulis dan kelompok kerja PERKI atas dedikasi dan masukan mereka dalam proses penyusunan rekomendasi sehingga buku ini dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya.

Jakarta, Juni 2023



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

Ketua Pokja Gagal Jantung dan Kardiometabolik

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

DAFTAR ISI

KONTRIBUTOR	ii
KATA SAMBUTAN KETUA PP PERKI	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 PEMBAHARUAN	2
1.3 MASALAH	2
1.4 TUJUAN	3
1.5 SASARAN	3
BAB II METODOLOGI	4
2.1 PENELUSURAN KEPUSTAKAAN.....	4
2.2 TELAAH KRITIS	5
2.3 PERINGKAT BUKTI (<i>LEVEL OF EVIDENCE</i>)	5
2.4 DERAJAT REKOMENDASI	6
BAB III DEFINISI DAN DIAGNOSIS.....	7
3.1 DEFINISI.....	7
3.2 TAHAPAN GAGAL JANTUNG	8
3.3 KLASIFIKASI.....	8
3.3.1 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Fraksi Ejeksi	8
3.3.2 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Kapasitas Fungsional	9
3.4 ALGORITMA DIAGNOSIS.....	10
3.4.1 Elektrokardiogram (EKG).....	10
3.4.2 Foto Toraks.....	11
3.4.3 Peptida Natriuretik (Natriuretic Peptide=NP)	11
3.4.4 Ekokardiografi	12
3.4.5 Penentuan Etiologi	13
BAB IV GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI RENDAH (<i>HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION</i>).....	16

4.1	TATALAKSANA NON-FARMAKOLOGI.....	16
4.1.1	Manajemen Gagal Jantung Berbasis Tim Multidisiplin (Klinik Gagal Jantung).....	16
4.1.2	Rehabilitasi Jantung	16
4.1.3	Manajemen Perawatan Mandiri	17
4.1.4	Kepatuhan Pasien.....	17
4.1.5	Pemantauan Berat Badan Mandiri.....	17
4.1.6	Asupan Cairan	17
4.1.7	Penurunan Berat Badan	17
4.2	TATALAKSANA FARMAKOLOGI.....	18
4.2.1	Tujuan Tatalaksana Gagal Jantung.....	18
4.2.2	Penyekat Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (SRAA).....	19
4.2.3	Penghambat Enzim Pengubah Angiotensin (ACE-I).....	20
4.2.4	Penghambat Nefrilisin dan Reseptor Angiotensin (ARNI).....	21
4.2.5	Penyekat Reseptor Angiotensin II (ARB)	23
4.2.6	Penyekat Reseptor Beta Adrenergik.....	24
4.2.7	Antagonis Aldosteron	25
4.2.8	Sodium Glucose coTransporter-2 Inhibitor (Inhibitor SGLT-2)..	26
4.2.9	Diuretik Loop.....	28
4.2.10	Obat dan Alat Tambahan Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Rendah (HF _r EF).....	30
BAB V	GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI TERJAGA (<i>HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION</i>).....	36
5.1	REKOMENDASI DIAGNOSIS HFPEF	36
5.1.1	Investigasi Lanjutan HFpEF.....	36
5.2	REKOMENDASI TATALAKSANA	42
BAB VI	GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI MENURUN RINGAN (<i>HEART FAILURE MILDLY REDUCED EJECTION FRACTION/HF_mrEF</i>) DAN GAGAL JANTUNG DENGAN PERBAIKAN FRAKSI EJEKSI (<i>HEART FAILURE IMPROVED EJECTION FRACTION/HF_imPEF</i>)	46
6.1	DEFINISI HF _m rEF	46
6.2	DEFINISI HF _i mPEF	46
6.3	TATALAKSANA HF _m rEF.....	46
6.4	TATALAKSANA HF _m rEF (FEVKi 41-49%)	47

6.5	REKOMENDASI HFmrEF SESUAI STUDI REFERENSI YANG MENDUKUNG REKOMENDASI	47
6.6	REKOMENDASI HFimpEF	48
BAB VII	GAGAL JANTUNG AKUT	50
7.1	DEFINISI	50
7.2	TATALAKSANA	50
7.3	PRESENTASI KLINIS	51
7.3.1	Edema Paru Akut.....	51
7.4	PENGGUNAAN AGEN DIURETIK LAIN	51
BAB VIII	DEKOMPENSASI GAGAL JANTUNG	54
8.1	DEKOMPENSASI GAGAL JANTUNG	54
BAB IX	GAGAL JANTUNG DAN KOMORBIDITAS	577
9.1	TATALAKSANA GAGAL JANTUNG DAN KOMORBIDITAS	577
9.2	SINDROM KORONER KRONIK	57
9.3	HIPERTENSI	58
9.4	DIABETES	59
9.5	DISFUNGSI GINJAL DAN SINDROMA KARDIORENAL	60
9.6	KOMORBIDITAS LAIN.....	62
9.6.1	Defisiensi besi.....	62
9.6.2	Penyakit paru obstuktif kronik (PPOK), asma dan penyakit paru interstisial.....	62
9.6.3	Kanker	623
9.6.4	Disfungsi erektil.....	624
9.6.5	Obesitas.....	624
9.6.6	Geriatrici	626
9.6.7	<i>Obstructive sleep apnea (OSA)</i>	71
BAB X	OPTIMALISASI TERAPI GAGAL JANTUNG	79
	REFERENSI	90

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3. 1 Tahapan perkembangan dan progresi gagal jantung	8
Gambar 3. 2 Algoritma diagnosis untuk pasien dicurigai gagal jantung.....	15
Gambar 4. 1 Algoritma tatalaksana HFrEF	30
Gambar 5. 1 Algoritma diagnosis HFpEF yang diajukan	38
Gambar 6. 1 Tatalaksana HFmrEF.....	49
Gambar 7. 1 Manajemen pasien dengan curiga gagal jantung akut	50
Gambar 7. 2 Tatalaksana edema paru akut.....	533
Gambar 8. 1 Tatalaksana perburukan gagal jantung	555
Gambar 8. 2 Algoritma dekompensasi gagal jantung.....	566
Gambar 10. 1 Algoritma optimalisasi terapi gagal jantung	82

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Konsep pembaharuan	2
Tabel 2. 1 Kelas rekomendasi	5
Tabel 2. 2 Tingkat bukti	6
Tabel 2. 3 Derajat rekomendasi berdasarkan tingkat kesahihan suatu studi	6
Tabel 3. 1 Tanda dan gejala gagal jantung	7
Tabel 3. 2 Klasifikasi gagal jantung berdasarkan FEVki.....	9
Tabel 3. 3 Klasifikasi gagal jantung berdasarkan kapasitas fungsional	9
Tabel 3. 4 Abnormalitas EKG yang umum ditemukan pada gagal jantung .	10
Tabel 3. 5 Abnormalitas foto toraks yang umum ditemukan pada gagal jantung	11
Tabel 3. 6 Nilai batas atas peptida natriuretik untuk inklusi gagal jantung	12
Tabel 3. 7 Kondisi yang menyebabkan peningkatan nilai peptida natriuretik	12
Tabel 3. 8 Abnormalitas ekokardiografi yang sering dijumpai pada gagal jantung	13
Tabel 3. 9 Pemeriksaan tambahan untuk penentuan etiologi gagal jantung	14
Tabel 4. 1 Tujuan pengobatan gagal jantung kronik.....	18
Tabel 4. 2 Rekomendasi Tatalaksana Farmakologis HFrEF	19
Tabel 4. 3 Regimen obat utama pada HFrEF	29
Tabel 5. 1 Petanda peningkatan tekanan pengisian ventrikel dengan modalitas ekokardiografi.....	39
Tabel 5. 2 Rekomendasi tatalaksana HFpEF	45
Tabel 6. 1 Terapi farmakologis yang perlu dipertimbangkan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA kelas II-IV) dengan fraksi ejeksi menurun ringan.....	48
Tabel 6. 2 Rekomendasi untuk gagal jantung dengan perbaikan fraksi ejeksi	48
Tabel 9. 1 Rekomendasi terapi farmakologis sindrom koroner kronik pada pasien gagal jantung.....	588

Tabel 9. 2 Rekomendasi terapi hipertensi pasien gagal jantung NYHA fc II-IV dan disfungsi sistolik.....	599
Tabel 9. 3 Rekomendasi tatalaksana gagal jantung pada pasien diabetes .	60
Tabel 9. 4 Sindrom kardiorrenal berdasarkan mekanisme patofisiologi	611
Tabel 9. 5 Empat domain manajemen gagal jantung pada geriatri	677
Tabel 9. 6 Contoh skrining status <i>frailty</i> /kerentanan dengan kuesioner FRAIL	70
Tabel 9. 7 Faktor-faktor yang berperan pada OSA.....	722
Tabel 9. 8 Kuesioner Epworth Sleepiness Scale (ESS)	766
Tabel 9. 9 Kuesioner STOP-BANG	777
Tabel 9. 10 Penilaian Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)	777
Tabel 10. 1 Pendekatan individual berdasarkan profil klinis pasien	83
Tabel 10. 2 Akronim I-NEED-HELP	88
Tabel 10. 3 Panduan rujuk ke fasilitas gagal jantung yang lebih lengkap ...	89

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang seperti Indonesia. Prevalensi gagal jantung pada negara-negara Asia pada umumnya serupa dengan angka yang dilaporkan negara Eropa (1 – 3%), namun angka prevalensi Indonesia dilaporkan >5%.⁶⁹ Di Indonesia, usia pasien gagal jantung relatif lebih muda dibandingkan dengan Eropa dan Amerika disertai dengan tampilan klinis yang lebih berat. Prevalensi dari gagal jantung sendiri semakin meningkat karena pasien yang mengalami kerusakan jantung yang bersifat akut dapat berlanjut menjadi gagal jantung kronik. *World Heart Organization* (WHO) menggambarkan bahwa meningkatnya jumlah penyakit gagal jantung di dunia diakibatkan oleh meningkatnya angka perokok, tingkat obesitas, dislipidemia, dan diabetes.⁷⁷ Komorbiditas seperti penyakit jantung iskemik diketahui sebagai salah satu penyebab gagal jantung terutama pada pasien tidak terkontrol.⁸⁶ *Guidelines-Directed Medical Therapy* (GDMT) dengan dosis rekomendasi masih kurang dimanfaatkan pada pasien-pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF). Di Indonesia sendiri, meskipun memiliki angka penggunaan *ACE-inhibitor* (ACE-I) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) cukup tinggi, namun Indonesia memiliki angka penggunaan penyekat- β dan penghambat aldosteron (MRA) yang paling rendah dari seluruh registry ASIAN-HF.⁸⁴

Oleh karena itu, penulisan buku dilakukan sebagai salah satu upaya untuk memberikan pedoman praktis perihal diagnosis, penilaian, serta penatalaksanaan gagal jantung akut serta kronik. Dengan demikian, diharapkan dapat dilakukan usaha-usaha untuk mencegah meningkatnya prevalensi dan menurunkan angka rawatan ulang dengan tatalaksana yang paripurna.

1.2 PEMBAHARUAN

Penulisan buku ini sebagai pembaharuan dari buku Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia PP PERKI tahun 2020. Tabel berikut ini menunjukkan beberapa konsep pembaharuan dibandingkan dengan versi 2020.

Tabel 1.1 Konsep pembaharuan

<ul style="list-style-type: none">• Definisi dan klasifikasi gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun ringan (<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction/HFmrEF</i>), gagal jantung dengan perbaikan fraksi ejeksi (<i>heart failure with improved ejection fraction/HFimpEF</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Algoritma tatalaksana baru untuk HF_rEF
<ul style="list-style-type: none">• Algoritma diagnostik dan rekomendasi tatalaksana baru untuk HF_pEF
<ul style="list-style-type: none">• Rekomendasi tatalaksana untuk HF_{mr}EF dan HF_{imp}EF
<ul style="list-style-type: none">• Pembahasan dekompensasi gagal jantung sebagai diagnosis tersendiri
<ul style="list-style-type: none">• Pembaharuan pada komorbiditas gagal jantung, termasuk defisiensi zat besi, diabetes, sindroma kardiorrenal, obesitas dan <i>frailty</i>
<ul style="list-style-type: none">• Pembaharuan optimalisasi tatalaksana gagal jantung

1.3 MASALAH

- Makin besarnya angka kejadian dan jumlah gagal jantung yang mencari pengobatan pada kondisi kronik, yang akhirnya mengakibatkan masih tingginya prevalensi dan angka kematian akibat gagal jantung.
- Banyak masalah terkait gagal jantung di Indonesia baik dari segi pencegahan maupun terapi.
- Beragamnya tenaga kesehatan yang menangani gagal jantung, baik di tingkat layanan maupun dalam hal keilmuan, yang menimbulkan variasi layanan.
- Beragamnya fasilitas, sumber daya manusia dan alat/sistem di setiap institusi layanan kesehatan, sehingga diperlukan standar profesional untuk mengoptimalkan peran setiap institusi dalam penanganan gagal jantung dalam tingkat nasional.

1.4 TUJUAN

- Menjadi pedoman praktis dan arahan dalam melakukan diagnosis, penilaiian dan penatalaksanaan gagal jantung akut serta kronik.
- Meningkatkan pengetahuan tenaga kesehatan mengenai penanganan gagal jantung.
- Membuat pernyataan secara sistematis berdasarkan bukti ilmiah (*evidence-based*) untuk membantu dokter dan perawat tentang pencegahan dan tatalaksana gagal jantung sesuai dengan standar global.
- Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai tersier pada sistem rujukan nasional serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat.

1.5 SASARAN

- Semua tenaga kesehatan di bidang penanganan gagal jantung di Indonesia, mulai dari fasilitas Kesehatan (faskes) I s/d III yang mencakup dokter umum, perawat, dan dokter spesialis jantung.
- Direktur/kepala faskes tingkat I s/d III sebagai penanggung jawab penanganan gagal jantung di faskesnya masing-masing.
- Semua pihak yang bekerjasama meningkatkan pelayanan gagal jantung di Indonesia.

BAB II

METODOLOGI

2.1 PENELUSURAN KEPUSTAKAAN

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2022 AHA/ACC/HFSA Focused Update of the 2017 ACC/AHA/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, 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee, Consensus Statement Universal Definition and Classification of Heart Failure, A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure 2021, Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology 2021, Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry 2018, Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology 2018, Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology 2020, Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. Lancet Glob Health 2018, How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of

Cardiology 2019, Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2020, Konsensus Tatalaksana Cairan pada Gagal Jantung Pokja Gagal Jantung dan Penyakit Kardiometabolik PERKI 2020, digunakan sebagai pedoman dalam penulisan buku ini.

2.2 TELAAH KRITIS

Telaah kritis dilakukan oleh setiap kontributor dan dikaji oleh tim EBM. Khusus studi meta-analisis, *guideline*, buku teks dan pedoman penanganan gagal jantung, derajat rekomendasi langsung ditetapkan tanpa melalui telaah kritis.

2.3 PERINGKAT BUKTI (*LEVEL OF EVIDENCE*)

Peringkat bukti yang digunakan berdasarkan *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*, yang dapat dilihat pada tabel 2.1 dan tabel 2.2.

Tabel 2. 1 Kelas rekomendasi

	Definisi	Ketentuan
Kelas I	Bukti ilmiah dan/atau kesepakatan umum bahwa terapi atau prosedur terbukti bermanfaat dan efektif	Direkomendasikan atau diindikasikan
Kelas II	Bukti ilmiah bertentangan dan/atau terdapat keragaman pendapat tentang manfaat atau efektivitas terapi atau prosedur	
Kelas IIa	Bukti ilmiah atau opini lebih menunjukkan manfaat atau efektivitas	harus dipertimbangkan
Kelas IIb	Bukti ilmiah atau opini kurang menunjukkan manfaat atau efektivitas	mungkin dipertimbangkan
Kelas III	Bukti ilmiah atau kesepakatan umum bahwa terapi atau prosedur tidak bermanfaat atau tidak efektif, dalam beberapa kasus dapat berbahaya	tidak direkomendasikan

Disadur dari: *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*.

Tabel 2. 2 Tingkat bukti

Tingkat bukti A	Data berasal dari banyak studi terandomisasi atau meta-analisis
Tingkat bukti B	Data berasal dari studi terandomisasi tunggal atau studi tidak terandomisasi dengan jumlah sampel besar
Tingkat bukti C	Konsensus ahli dan atau studi kecil, studi retrospektif, <i>registry</i>

Disadur dari: *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.*

2.4 DERAJAT REKOMENDASI

Tabel 2. 3 Derajat rekomendasi berdasarkan tingkat kesahihan suatu studi

A	Bukti ilmiah berasal dari paling tidak satu meta-analisis, telaah sistematis atau uji acak terkendali dengan level 1++ dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 1+ yang menunjukkan adanya konsistensi hasil dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target.
B	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2++ yang menunjukkan adanya konsistensi hasil, dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 1++ atau 1+.
C	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2+ yang menunjukkan adanya konsistensi hasil, dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 2++.
D	Bukti ilmiah level 3 atau 4 atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 2+.

BAB III

DEFINISI DAN DIAGNOSIS

3.1 DEFINISI

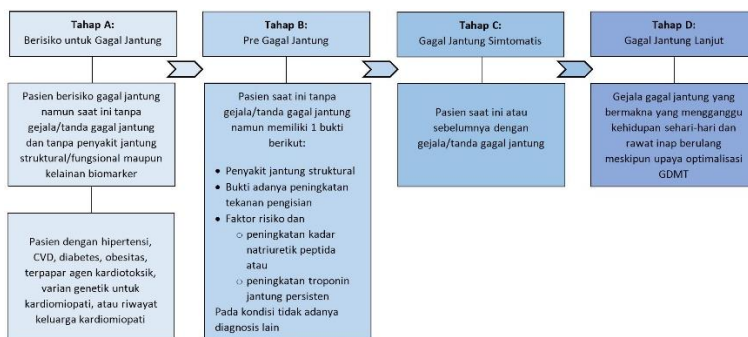
Gagal jantung bukan merupakan suatu diagnosis patologis tunggal. Berdasarkan *Universal Definition of Heart Failure*, gagal jantung merupakan sindroma klinis dengan tanda dan gejala yang disebabkan oleh abnormalitas struktur dan/atau fungsi kardiak dan diikuti dengan adanya peningkatan kadar peptida natriuretik dan/atau bukti objektif adanya kongesti paru maupun sistemik.¹⁰

Tabel 3. 1 Tanda dan gejala gagal jantung

Gejala	Tanda
Tipikal Sesak nafas <i>Ortopneu</i> <i>Paroxysmal Nocturnal Dyspnoe</i> Penurunan toleransi aktivitas Mudah lelah Bengkak pada pergelangan kaki Bengkak pada bagian tubuh lain selain pergelangan kaki <i>Bendopnea</i>	Spesifik Peningkatan tekanan vena jugularis Refluks hepatojugular Suara jantung S3 (irama gallop) Apeks jantung bergeser ke lateral Respirasi <i>Cheyne Stoke</i> pada gagal jantung lanjut
Kurang Tipikal Batuk di malam hari Mengi Kembung Berkurangnya nafsu makan Perasaan bingung (terutama pasien usia lanjut) Depresi Berdebar Pusing/ <i>dizziness</i> Pingsan	Kurang Spesifik Edema perifer (pergelangan kaki, sakrum, skrotal) Krepitasi pulmonal Pertambahan berat badan (>2kg/minggu) Penurunan berat badan (pada gagal jantung lanjut) Kaheksia Murmur jantung Efusi pleura Takikardia Nadi ireguler <i>Takipnoe</i> Hepatomegali Asites Ekstermitas dingin Oliguria Tekanan nadi sempit

3.2 TAHAPAN GAGAL JANTUNG

Tahapan gagal jantung menekankan pada perkembangan dan perjalanan penyakit, dan tahap lanjut dihubungkan dengan penurunan angka keselamatan. Intervensi terapi pada tiap tahapan bertujuan untuk memodifikasi faktor risiko (pada tahap A), untuk menangani risiko dan penyakit jantung struktural untuk mencegah gagal jantung (pada tahap B), untuk mengurangi gejala, morbiditas dan mortalitas (pada tahap C dan D).^{10,30}



Gambar 3. 1 Tahapan perkembangan dan progresi gagal jantung

3.3 KLASIFIKASI

3.3.1 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Fraksi Ejeksi

Klasifikasi gagal jantung berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi) masih dianggap penting karena prognosis, respon terapi, serta sebagian besar uji klinis membagi pasien berdasarkan FEVKi. Uji klinis acak pada gagal jantung dengan bukti yang menguntungkan untuk kelangsungan hidup sebagian besar terdaftar sebagai pasien dengan FEVKi $\leq 35\%$ atau $\leq 40\%$ (HF_rEF).^{10,44}

Tabel 3. 2 Klasifikasi gagal jantung berdasarkan FEVKi

Tipe Gagal Jantung	Kriteria
HFrEF (<i>Heart failure with reduced ejection fraction</i>) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah	Tanda \pm gejala FEVKi $\leq 40\%$
HFmrEF (<i>Heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun ringan	Tanda \pm gejala FEVKi $\geq 41 - 49\%$
HFpEF (<i>Heart failure with preserved ejection fraction</i>) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga	Tanda \pm gejala FEVKi $\geq 50\%$ Bukti objektif dari abnormalitas struktural dan/atau fungsional jantung yang konsisten dengan adanya disfungsi diastolik ventrikel kiri/peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, termasuk peningkatan <i>peptide natriuretic</i>
HFimpEF (<i>Heart failure with improved ejection fraction</i>) Gagal jantung dengan perbaikan ejeksi fraksi	Sebelumnya FEVKi $\leq 40\%$ dan terjadi peningkatan lebih dari 10% atau meningkat menjadi $>40\%$ pada pengukuran lanjutan

3.3.2 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Kapasitas Fungsional

Terminologi yang paling sederhana untuk menggambarkan kapasitas fungsional adalah dengan menggunakan klasifikasi *New York Heart Association*.⁴⁴

Tabel 3. 3 Klasifikasi gagal jantung berdasarkan kapasitas fungsional

Kelas I	Tidak ada batasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik sehari-hari tidak menyebabkan sesak nafas, kelelahan, atau berdebar
Kelas II	Terdapat sedikit batasan aktivitas fisik. Nyaman saat istirahat, namun aktivitas fisik sehari-hari menyebabkan sesak nafas, kelelahan, atau berdebar
Kelas III	Terdapat batasan fisik yang bermakna. Nyaman saat istirahat, namun aktivitas fisik ringan yang kurang dari aktivitas fisik sehari-hari menyebabkan sesak nafas, kelelahan, atau berdebar
Kelas IV	Tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa keluhan. Terdapat gejala saat istirahat. Keluhan meningkat jika melakukan aktivitas fisik.

3.4 ALGORITMA DIAGNOSIS

Diagnosis gagal jantung membutuhkan adanya gejala dan/atau tanda gagal jantung seperti pada tabel 3.1. serta bukti objektif dari disfungsi jantung.¹⁰

3.4.1 Elektrokardiogram (EKG)

Pemeriksaan elektrokardiogram harus dikerjakan pada semua pasien diduga gagal jantung. Abnormalitas EKG sering dijumpai pada gagal jantung. Abnormalitas EKG memiliki nilai prediktif yang kecil dalam mendiagnosis gagal jantung.¹⁶

Tabel 3. 4 Abnormalitas EKG yang umum ditemukan pada gagal jantung¹⁶

Abnormalitas	Penyebab	Implikasi Klinis
Sinus takikardia	Gagal jantung dekompensasi, anemia, demam, hipertiroid	Penilaian klinis pemeriksaan laboratorium
Sinus bradikardia	Obat penyekat β , anti aritmia, hipotiroid, <i>sick sinus syndrome</i>	Evaluasi terapi obat Pemeriksaan laboratorium
Atrial takikardia/ flutter/fibrilasi	Hipertiroid, infeksi, gagal jantung dekompensasi, infarkmiokard	Perlambat konduksi AV, konversi farmakologi, kardioversi elektrik, ablasi, antikoagulan
Iskemia/Infark	Iskemia, infark, kardiomiopati, miokarditis, hipokalemia, hipomagnesemia, overdosis digitalis	Ekokardiografi, troponin, angiografi koroner, revaskularisasi
Aritmia ventrikel	Penyakit jantung koroner	Pemeriksaan laboratorium, uji latihan beban, angiografi koroner, ICD
Gelombang Q	Infark, kardiomiopati hipertrofi, LBBB, pre-eksitasi	Ekokardiografi, angiografi koroner
Hipertrofi ventrikel kiri	Hipertensi, penyakit katup aorta, kardiomiopati hipertrofi	Ekokardiografi
Blok Atrioventrikular	Infarkmiokard, intoksikasi obat, miokarditis, sarkoidosis, penyakit Lyme	Evaluasi penggunaan obat, pacu jantung, penyakit sistemik
Mikrovoltase	Obesitas, emfisema, efusi perikard, miloidosis	Ekokardiografi, foto toraks
Durasi QRS >0,12 detik dengan morfologi LBBB	Dissinkroni elektrik danmekanik	Ekokardiografi, CRT-P, CRT-D

LBBB = Left Bundle Branch Block;
ICD = Implantable Cardioverter Defibrillator
CRT-P = Cardiac Resynchronization Therapy – Pacemaker;
CRT-D = Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator

3.4.2 Foto Toraks

Foto toraks merupakan komponen penting dalam diagnosis gagal jantung. Foto toraks dapat mendeteksi kardiomegali, kongesti paru, efusi pleura, dan dapat mendeteksi penyakit atau infeksi paru.¹⁶

Tabel 3. 5 Abnormalitas foto toraks yang umum ditemukan pada gagal jantung

Abnormalitas	Penyebab	Implikasi Klinis
Kardiomegali	Dilatasi ventrikel kiri, ventrikel kanan, atrium, efusi perikard	Ekokardiografi, doppler
Hipertrofi ventrikel	Hipertensi, stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofi	Ekokardiografi, doppler
Kongesti vena paru	Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Edema interstisial	Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Efusi pleura	Gagal jantung. Jika efusi bilateral, infeksi paru, pasca bedah/keganasan	Pikirkan etiologi non kardiak (jika efusi banyak)
Garis kerley B	Peningkatan tekanan limfatik	Mitral stenosis/gagal jantung kronik
Area paru hiperlusens	Emboli paru atau emfisema	Pemeriksaan CT, Spirometri, ekokardiografi
Infeksi paru	Pneumonia sekunder akibat kongesti paru	Tatalaksana penyakit gagal jantung dan infeksi paru
Infiltrat paru	Penyakit sistemik	Pemeriksaan diagnostik lanjutan

3.4.3 Peptida Natriuretik (Natriuretic Peptide=NP)

Kadar plasma peptida natriuretik (NP) dapat digunakan untuk diagnosis, membuat keputusan merawat atau memulangkan pasien, serta mengidentifikasi pasien-pasien yang berisiko mengalami dekomposisi. Kadar plasma NP meningkat sebagai respon peningkatan tekanan dinding ventrikel. Peptida natriuretik mempunyai waktu paruh yang panjang, penurunan tiba-tiba tekanan dinding ventrikel tidak langsung menurunkan kadar NP.

Tabel 3. 6 Nilai batas atas peptida natriuretik untuk inklusi gagal jantung¹⁰

Peptida Natriuretik		
	NT-proBNP	BNP
Akut	≥300 pg/mL	≥100 pg/mL
Kronik	≥125 pg/mL	≥35 pg/mL

Tabel 3. 7 Kondisi yang menyebabkan peningkatan nilai peptida natriuretik¹⁰

Penyebab Kardiak	Penyebab Non-kardiak
<ul style="list-style-type: none"> • Gagal jantung, termasuk sindroma gagal jantung kanan • Sindroma koroner akut • Emboli paru • Miokarditis • Hipertrofi ventrikel kiri • Kardiomiopati hipertrofik atau restriktif • Penyakit jantung katup • Penyakit jantung kongenital • Takiaritmia atrial dan ventricular • Kontusio jantung • Kardioversi elektrik, renjatan <i>implantable cardioverter-defibrillator</i> (ICD) • Prosedur bedah jantung 	<ul style="list-style-type: none"> • Usia lanjut • Anemia • Stroke iskemik • Perdarahan subarachnoid • Gagal ginjal • Disfungsi hati, terutama sirosis dengan asites • PPOK, hipertensi pulmonal • Penyakit kritis • Luka bakar berat • Infeksi berat, termasuk pneumonia dan sepsis • Sindroma paraneoplastik • Abnormalitas metabolik dan hormon yang berat (seperti tirotoksikosis dan ketoasidosis diabetes)

3.4.4 Ekokardiografi

Konfirmasi diagnosis gagal jantung dan/atau disfungsi jantung dengan pemeriksaan ekokardiografi adalah keharusan dan dilakukan secepatnya pada pasien dengan dugaan gagal jantung. Ekokardiografi transtorakal (TTE) memberikan informasi mengenai struktural dan fungsi jantung serta mengidentifikasi abnormalitas miokardium, katup jantung, dan perikardium. Penilaian yang harus dilakukan dengan pemeriksaan ekokardiografi termasuk pengukuran FEVKi, dimensi dan volume ventrikel, evaluasi geometri ruang jantung, *wall motion* regional, fungsi diastolik, serta estimasi tekanan pengisian ventrikel kiri dan atrial kiri.

Tabel 3. 8 Abnormalitas ekokardiografi yang sering dijumpai pada gagal jantung¹⁶

Pengukuran	Abnormalitas	Implikasi Klinis
Fraksi ejeksi ventrikel kiri	Menurun (<40%)	Disfungsi sistolik
Fungsi ventrikel kiri, global dan fokal	Akinesis, hipokinesis, diskinesis	Infark/iskemia miokard, kardiomiopati, miokarditis
Diameter akhir diastolik (End-diastolik diameter = EDD)	Meningkat (>55 mm)	Volume berlebih, sangat mungkin gagal jantung
Diameter akhir sistolik (End-systolic diameter = ESD)	Meningkat (>45 mm)	Volume berlebih, sangat mungkin disfungsi sistolik
<i>Fractional shortening</i>	Menurun (<25%)	Disfungsi sistolik
Ukuran atrium kiri	Meningkat (>40 mm)	Peningkatan tekanan pengisian, disfungsi katup mitral, fibrilasi atrium
Ketebalan ventrikel kiri	Hipertrofi (>11-12 mm)	Hipertensi, stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofi
Struktur dan fungsi katup	Stenosis atau regurgitasi katup (terutama stenosis aorta dan regurgitasi mitral)	Mungkin penyebab primer atau sebagai komplikasi gagal jantung, nilai gradien dan fraksi regurgitasi, nilai konsekuensi hemodinamik, pertimbangan operasi
Profil aliran diastolik mitral	Abnormalitas pola pengisian diastolik dini dan lanjut	Menunjukkan disfungsi diastolik dan kemungkinan mekanisme
Kecepatan puncak regurgitasi trikuspid	Meningkat (>3 m/detik)	Peningkatan tekanan sistolik ventrikel kanan, curiga hipertensi pulmonal
Perikardium	Efusi, hemoperikardium, penebalan perikardium	Pertimbangkan tamponade jantung, uremia, keganasan, penyakit sistemik, perikarditis akut atau kronik atau restriktif
Vena cava inferior	Menurun (<15 cm)	Isi sekuncup rendah atau berkurang
<i>Aortic outflow velocity time integral</i>	Dilatasi, <i>retrograde flow</i>	Peningkatan tekanan atrium kanan, disfungsi ventrikel kanan, kongesti hepar

3.4.5 Penentuan Etiologi

Gagal jantung merupakan kondisi heterogen dengan etiologi dan patofisiologi yang sangat bervariasi (baik secara kardiovaskular

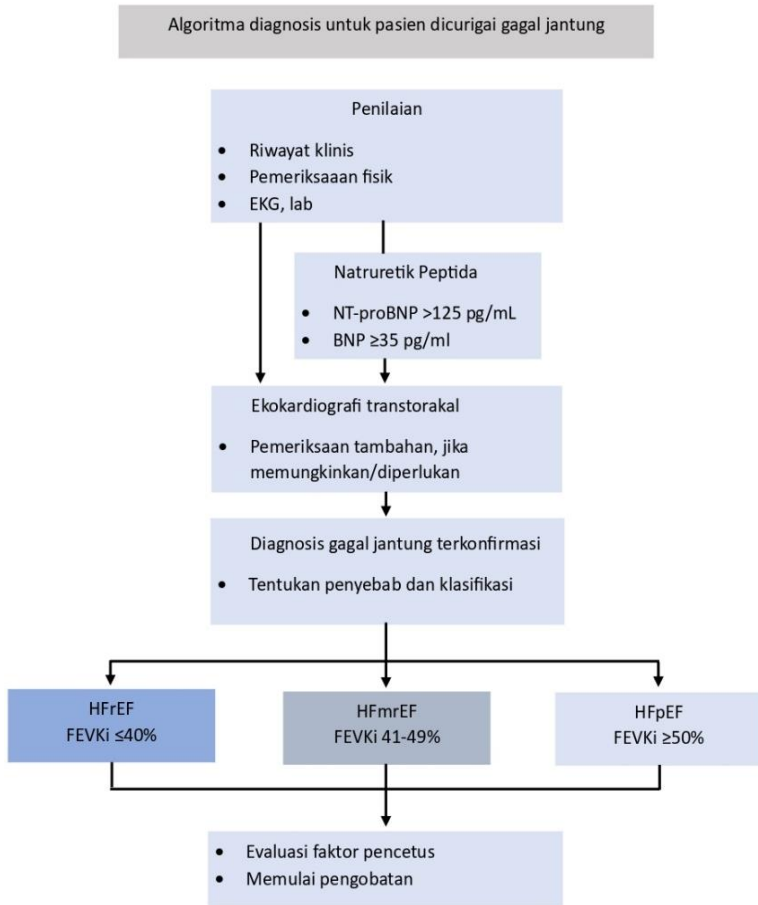
maupun non-kardiovaskular). Proses identifikasi etiologi akhir harus menjadi bagian dari langkah diagnostik untuk penegakan penyebab spesifik atau penyebab sekunder dari gagal jantung.

Penentuan etiologi termasuk di dalamnya pemeriksaan standar yang dapat menentukan penyebab iskemia miokard, respons abnormal tekanan darah terhadap aktivitas, inkompetensi kronotropik, atau aritmia supraventrikular dan ventrikular. Deteksi kondisi tersebut dapat mempengaruhi strategi tatalaksana. Pemeriksaan lainnya dapat dilihat pada tabel 3.9. Identifikasi etiologi pada gagal jantung tidak hanya membuka jalan untuk terapi spesifik, namun juga berkaitan dengan prognosis gagal jantung.

Tabel 3. 9 Pemeriksaan tambahan untuk penentuan etiologi gagal jantung

Modalitas	Fungsi
Pencitraan <i>Cardiac Magnetic Resonance</i> (CMR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menilai struktur dan fungsi miokard (terutama pada pasien dengan <i>poor acoustic window</i>) 2. Karakterisasi jaringan miokardial pada kecurigaan kardiomiopati infiltratif, penyakit Fabry, kardiomiopati inflamasi (miokarditis), non-kompaksi ventrikel kiri, amiloidosis, sarkoidosis, hemokromatosis, dan kardiomiopati lainnya
Tes beban pencitraan non-invasif	Tes beban dengan CMR, ekokardiografi, SPECT dan PET untuk menilai iskemia dan viabilitas miokard pada pasien gagal jantung dan PJK
CT angiografi koroner	Menilai anatomi dan ada/tidaknya stenosis pembuluh darah koroner pada pasien gagal jantung dengan probabilitas pra tes rendah-sedang untuk PJK
SPECT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Technetium-99m untuk menilai iskemia miokard (jika dengan pembebanan farmakologis) serta viabilitas miokard 2. Technetium-99m 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (99mTc-DPD) scintigraphy; technetium-99 m pyrophosphate (99mTc-PYP) untuk mengidentifikasi amiloidosis kardiak
Biopsi ventrikel kanan atau kiri	Identifikasi berbagai etiologi kardiak spesifik seperti amiloidosis, fibrosis miokardiak, hipertrofi miosit
<i>Positron Emission Tomography Computed Tomography</i> (PET-CT), tes genetik dan laboratorium spesifik	Mengkonfirmasi etiologi spesifik lain

Algoritma diagnosis gagal jantung diuraikan melalui gambar 3.2. Kelainan struktural dan fungsional dari jantung sebagai penyebab dasar munculnya presentasi klinis mendukung penegakan diagnosis gagal jantung.⁴⁴



Gambar 3. 2 Algoritma diagnosis untuk pasien dicurigai gagal jantung

BAB IV

GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI RENDAH (HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION)

4.1 TATALAKSANA NON-FARMAKOLOGI

4.1.1 Manajemen Gagal Jantung Berbasis Tim Multidisiplin (Klinik Gagal Jantung)

Manajemen gagal jantung berbasis tim multidisiplin merupakan suatu program yang bertujuan untuk menurunkan angka rawat ulang akibat gagal jantung dan kematian kardiovaskular yang tersusun dalam suatu klinik gagal jantung. Anggota klinik gagal jantung mencakup dokter spesialis jantung dan pembuluh darah, dokter spesialis lain, perawat gagal jantung, farmasi klinis, ahli gizi, dan fisioterapis yang saling berhubungan dalam merawat pasien-pasien gagal jantung. Pendekatan personal oleh tim multidisiplin dalam penanganan pasien gagal jantung dapat menurunkan risiko kematian hingga 25%.²⁷

4.1.2 Rehabilitasi Jantung

Rehabilitasi jantung secara umum merupakan suatu intervensi yang kompleks, multikomponen yang meliputi latihan fisik dan promosi aktivitas, edukasi kesehatan, manajemen risiko kardiovaskular dan dukungan psikologis, yang dilakukan secara personal sesuai kebutuhan individu pasien dengan penyakit jantung. Data dari banyak uji klinis terandomisasi telah membuktikan bahwa rehabilitasi jantung sangatlah efektif secara klinis dan merupakan intervensi yang murah untuk pasien dengan gagal jantung. Rehabilitasi jantung berhubungan dengan penurunan hospitalisasi akibat gagal jantung dan seluruh penyebab, peningkatan kualitas hidup pasien dan penurunan mortalitas pada pasien HFrEF.

4.1.3 Manajemen Perawatan Mandiri

Manajemen perawatan mandiri dapat didefinisikan sebagai tindakan yang bertujuan untuk menjaga stabilitas fisik, menghindari perilaku yang dapat memperburuk kondisi dan mendeteksi gejala awal perburukan gagal jantung. Manajemen perawatan mandiri mempunyai peran penting dalam keberhasilan pengobatan gagal jantung dan dapat memberi dampak bermakna untuk perbaikan gejala gagal jantung, kapasitas fungsional, kualitas hidup, morbiditas, dan prognosis.⁴³

4.1.4 Kepatuhan Pasien

Kepatuhan pasien untuk berobat dapat mempengaruhi morbiditas, mortalitas dan kualitas hidup pasien. Berdasarkan literatur, hanya 20-60% pasien yang taat pada terapi farmakologi maupun non-farmakologis.²⁷

4.1.5 Pemantauan Berat Badan Mandiri

Pasien harus memantau berat badan rutin setiap hari, jika terdapat kenaikan berat badan >2 kg dalam 3 hari, pasien harus menaikkan dosis diuretik atas pertimbangan dokter.⁴³

4.1.6 Asupan Cairan

Restriksi cairan 900–1200 cc/hari (sesuai berat badan) dipertimbangkan terutama pada pasien dengan gejala kongesti berat yang disertai hiponatremia. Restriksi cairan rutin pada semua pasien dengan gejala ringan sampai sedang tidak memberikan manfaat klinis.⁴³

4.1.7 Penurunan Berat Badan

Penurunan berat badan pasien obesitas dengan gagal jantung dipertimbangkan untuk mencegah perburukan gagal jantung, mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup.⁴³

4.2 TATALAKSANA FARMAKOLOGI

4.2.1 Tujuan Tatalaksana Gagal Jantung

Tujuan terapi gagal jantung untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas. Tindakan pencegahan tetap merupakan bagian penting dalam tatalaksana gagal jantung. Tabel 4.1 menyajikan tujuan strategi farmakologis menggunakan obat-obatan dan alat pada pasien HFrEF. Selain itu, penting untuk mendeteksi dan melakukan pengobatan terhadap komorbiditas kardiovaskular dan non kardiovaskular yang menyertai.

Tabel 4. 1 Tujuan pengobatan gagal jantung kronik

Prognosis	Menurunkan angka mortalitas dan rawat ulang
Morbiditas	Meringankan gejala dan tanda gagal jantung Memperbaiki kualitas hidup pasien Menghilangkan kongesti Meningkatkan kapasitas fungsional fisik Mengurangi kelelahan dan sesak nafas Mengurangi kebutuhan rawat inap Menyediakan perawatan paliatif
Pencegahan	Timbulnya kerusakan dan <i>remodelling</i> miokard Perburukan kerusakan miokard Kembalinya kongesti Rawat ulang akibat gagal jantung

Tabel 4. 2 Rekomendasi tatalaksana farmakologis HFrEF

Rekomendasi	COR	LOE
ACE-I direkomendasikan untuk semua pasien gagal jantung HfrEF untuk mengurangi rawat ulang akibat perburukan gagal jantung, dan meningkatkan angka kesintasan pasien.	I	A
Penyekat- β direkomendasikan untuk semua pasien gagal jantung HfrEF yang stabil untuk mengurangi perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung, dan menurunkan mortalitas	I	A
MRA direkomendasikan untuk semua pasien gagal jantung HfrEF untuk mengurangi perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung, dan meningkatkan angka kesintasan pasien.	I	A
ARNI direkomendasikan sebagai terapi substitusi pasien HFrEF yang telah mendapatkan ACE-I atau ARB untuk menurunkan angka perawatan berulang karena gagal jantung dan mortalitas	I	B
Dapagliflozin atau Empagliflozin direkomendasikan untuk semua pasien gagal jantung HfrEF untuk menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas	I	A
ARB direkomendasikan sebagai terapi substitusi pasien HFrEF dengan tanda dan gejala gagal jantung yang intoleran terhadap ACE-I maupun ARNI untuk menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas	I	B
Diuretik loop direkomendasikan pada HFrEF untuk menghilangkan kongesti	I	C
Ivabradine direkomendasikan pada HFrEF dengan tanda dan gejala gagal jantung, irama sinus dan laju jantung istirahat ≥ 70 kali per menit walaupun telah mendapat BB dosis maksimal (dosis yang dapat ditoleransi pasien), ACE-I dan MRA untuk menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas kardiovaskular	IIa	B
Ivabradine direkomendasikan pada HFrEF dengan tanda dan gejala gagal jantung, irama sinus dan laju jantung istirahat ≥ 70 kali per menit yang tidak dapat mentolerir atau kontraindikasi BB untuk menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas kardiovaskular. Pasien juga telah mendapatkan ACE-I dan MRA.	IIa	C

4.2.2 Penyekat Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (SRAA)

Secara umum, terdapat tiga golongan obat yang bekerja sebagai penyekat SRAA yang direkomendasikan untuk manajemen pasien HFrEF. Ketiga golongan obat tersebut adalah penghambat enzim pengubah angiotensin (*angiotensin-converting enzyme inhibitor/ACE-I*), penghambat nefrilisin dan reseptor angiotensin (*angiotensin receptor nephrylisin inhibitor/ARNI*) dan penyekat reseptor angiotensin II (*angiotensin receptor blocker/ARB*). Penyekat SRAA

direkomendasikan pada pasien HFrEF guna menurunkan angka mortalitas dan morbiditas. Penghambat enzim pengubah angiotensin, atau ARNI mempunyai kelas rekomendasi I sedangkan ARB diberikan hanya jika pasien tidak dapat mentoleransi ACE-I atau ARNI.^{43, 75}

Salah satu dari ketiga golongan obat ini wajib diberikan pada pasien HFrEF sebagai bagian dari terapi yang diberikan sejak diagnosis ditegakkan. Obat golongan penyekat SRAA direkomendasikan sebagai obat utama HFrEF bersamaan dengan penyekat- β , antagonis aldosteron dan obat golongan penghambat SGLT2.⁴³

4.2.3 Penghambat Enzim Pengubah Angiotensin (ACE-I)

Penghambat enzim pengubah angiotensin (*angiotensin-converting enzyme inhibitor/ACE-I*) merupakan golongan obat yang bekerja untuk menghambat perubahan angiotensin-I menjadi angiotensin-II dengan cara menghambat enzim pengubah angiotensin (*angiotensin converting enzyme*). ACE-I merupakan obat pilihan utama yang harus diberikan pada semua pasien gagal jantung simtomatik dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$ kecuali terdapat kontraindikasi. ACE-I memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup pasien gagal jantung, mengurangi rawat ulang akibat perburukan gagal jantung, dan meningkatkan angka kesintasan pada pasien HFrEF.⁴³

ACE-I dapat menyebabkan perburukan fungsi ginjal, hiperkalemia, hipotensi simtomatik, batuk, dan angioedema (jarang). Oleh sebab itu, ACE-I sebaiknya diberikan pada pasien dengan fungsi ginjal adekuat dan kadar kalium normal ($< 5,5$ mEq/dL).^{43, 57}

Indikasi pemberian ACE-I pada HFrEF

- Semua pasien dengan/tanpa tanda dan gejala gagal jantung

Kontraindikasi pemberian ACE-I pada HFrEF

- Riwayat angioedema
- Stenosis arteri renalis bilateral
- Stenosis aorta berat
- Kadar kalium serum $> 5,5$ mmol/L

- Kehamilan
- Serum kreatinin >2,5 mg/dL (kontraindikasi relatif)

Cara pemberian ACE-I pada HFrEF

Inisiasi ACE-I dapat diberikan sejak awal pada pasien HFrEF yang dirawat, dengan memperhatikan hasil pemeriksaan fungsi ginjal dan serum elektrolit. Titiasi dosis dan optimalisasi hingga dosis optimal atau dosis yang dapat ditoleransi dari obat ACE-I sebaiknya dilakukan dengan cepat. Titiasi saat perawatan rumah sakit dapat dilakukan dengan lebih cepat dengan mempertimbangkan klinis pasien, tekanan darah, evaluasi fungsi ginjal dan kadar kalium serum.

Fungsi ginjal dan serum elektrolit dapat dievaluasi pada 1 - 2 minggu setelah inisiasi terapi ACE-I, dan kemudian dapat diperiksa kembali tiap 3 hingga 6 bulan sekali pasca pemberian ACE-I dosis optimal.

4.2.4 Penghambat Nefrilisin dan Reseptor Angiotensin (ARNI)

Penghambat nefrilisin dan reseptor angiotensin (ARNI) merupakan obat yang berisi kombinasi dari sacubitril dan valsartan dalam satu molekul. Valsartan merupakan obat dari golongan ARB yang berfungsi menghambat ikatan angiotensin-II dengan reseptor angiotensin II tipe 1 yang berada di sel endotel. Sedangkan sacubitril merupakan penghambat enzim nefrilisin yang berfungsi mendegradasi peptida natriuretik menjadi bentuk inaktif. Nefrilisin juga berfungsi untuk memperbaiki *remodelling* miokard, diuresis dan natriuresis serta mengurangi vasokonstriksi, retensi cairan dan garam.⁶¹

Berdasarkan studi PARADIGM-HF, ARNI terbukti lebih superior dibandingkan enalapril dalam menurunkan angka perawatan berulang karena gagal jantung, dan mortalitas kardiovaskular pada pasien gagal jantung kronik dengan fraksi ejeksi $\leq 40\%$. Adapun ARNI sebagai terapi *de novo* dapat dipertimbangkan pemberiannya pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi $\leq 40\%$ yang mengalami perawatan karena gagal jantung akut berdasarkan studi PIONEER. Pada kasus tersebut terbukti ARNI lebih unggul dalam menurunkan NT-proBNP dan memperbaiki *remodelling* ventrikel kiri dibandingkan valsartan.^{61, 48}

Indikasi pemberian ARNI pada HFrEF

- Semua pasien dengan/tanpa tanda dan gejala gagal jantung

Kontraindikasi pemberian ARNI pada HFrEF

- Riwayat angioedema
- Stenosis arteri renalis bilateral
- Stenosis aorta berat
- Kadar kalium serum $>5,5$ mmol/L
- Kehamilan
- Serum kreatinin $>2,5$ mg/dL (kontraindikasi relatif)

Cara pemberian ARNI pada HFrEF

ARNI diindikasikan pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$ dengan atau tanpa gejala gagal jantung. Obat ini dapat diberikan pada pasien HFrEF yang dirawat dengan gagal jantung akut maupun sebagai terapi substitusi pasien HFrEF yang telah mendapatkan ACE-I atau ARB dosis optimal namun masih memiliki tanda dan gejala gagal jantung.

Dosis inisiasi yang dianjurkan adalah 50 mg (2 kali per hari) dan dapat ditingkatkan hingga dosis optimal 200 mg (2 kali per hari). Apabila digunakan sebagai terapi substitusi pasien yang sebelumnya telah mendapatkan ACE-I, maka segala jenis obat ACE-I, harus dihentikan penggunaannya selama minimal 36 jam terlebih dahulu sebelum memulai ARNI. Namun, bila pasien sebelumnya mendapatkan ARB, maka ARNI dapat langsung diberikan sebagai pengganti ARB, tanpa harus melalui proses penghentian.⁴⁸

Penggunaan ARNI dapat diberikan secara awal pada pasien HFrEF yang dirawat inap dengan memperhatikan hasil pemeriksaan fungsi ginjal dan serum elektrolit. Titiasi dosis dan optimalisasi hingga dosis optimal atau dosis yang dapat ditoleransi dari obat ARNI dapat dilakukan secara berkala saat perawatan di rumah sakit maupun rawat jalan. Titiasi saat perawatan rumah sakit dapat dilakukan dengan lebih cepat dengan mempertimbangkan klinis pasien, tekanan darah, evaluasi fungsi ginjal dan kadar kalium serum.

Fungsi ginjal dan serum elektrolit dapat dievaluasi pada 1 - 2 minggu setelah inisiasi terapi ARNI, dan kemudian dapat diperiksa kembali tiap 3 hingga 6 bulan sekali pasca pemberian ARNI dosis optimal.

4.2.5 **Penyekat Reseptor Angiotensin II (ARB)**

Penyekat reseptor angiotensin II (*angiotensin receptor blocker/ARB*) merupakan golongan obat yang berfungsi untuk menghambat perlekatan angiotensin-II pada reseptor angiotensin II tipe 1 yang berada di sel endotel. ARB direkomendasikan pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$ dan sebagai terapi substitusi pada pasien dengan intoleransi ACE-I. Pemberian ARB dapat mengurangi risiko batuk bila dibandingkan dengan pemberian ACE-I. Terapi dengan ARB dapat memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup, mengurangi angka perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung dan kematian akibat kardiovaskular.^{43, 76}

Indikasi pemberian ARB pada HFrEF

- Sebagai terapi substitusi atau alternatif pada pasien dengan/tanpa gejala gagal jantung yang intoleran terhadap ACE-I

Kontraindikasi pemberian ARB

- Stenosis arteri renalis bilateral
- Stenosis aorta berat
- Kadar kalium serum $>5,5$ mmol/L
- Kehamilan
- Serum kreatinin $>2,5$ mg/dL (kontraindikasi relatif)
- Pasien yang diterapi ACE-I dan antagonis aldosteron bersamaan
- Monitor fungsi ginjal dan serum elektrolit serial bila ARB digunakan bersama ACE-I

Cara pemberian ARB pada gagal jantung

Penyekat reseptor angiotensin II dapat diberikan sejak awal atau sebagai terapi substitusi pada pasien HFrEF yang intoleransi terhadap

ACE-I, dengan memperhatikan hasil pemeriksaan fungsi ginjal dan serum elektrolit.

Titrasi dosis dan optimalisasi hingga dosis optimal (Tabel 4.3) atau dosis yang dapat ditoleransi dari obat ARB dapat dilakukan secara berkala saat perawatan di rumah sakit maupun rawat jalan. Titrasi saat perawatan rumah sakit dapat dilakukan dengan lebih cepat dengan mempertimbangkan klinis pasien, tekanan darah, evaluasi fungsi ginjal dan kadar kalium serum.

Fungsi ginjal dan serum elektrolit dapat dievaluasi pada 1 - 2 minggu setelah inisiasi terapi ARB, dan kemudian dapat diperiksa kembali tiap 3 hingga 6 bulan sekali pasca pemberian ARB dosis optimal.

4.2.6 Penyekat Reseptor Beta Adrenergik

Obat golongan penyekat- β (*beta blocker=BB*) merupakan obat yang bekerja menghambat perlekatan neurotransmitter adrenergik yang meningkat pada kondisi gagal jantung. Reseptor β terdapat di jantung dan pembuluh darah. Obat-obatan golongan BB direkomendasikan sebagai obat utama HFrEF bersamaan dengan penghambat SRAA, antagonis aldosteron dan obat golongan penghambat SGLT2. Kecuali terdapat kontraindikasi, BB harus diberikan pada semua pasien HFrEF dengan atau tanpa tanda dan gejala gagal jantung. BB memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup, menurunkan kejadian aritmia, mengurangi perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung, dan menurunkan mortalitas.^{43, 42}

Indikasi pemberian BB pada HFrEF

- Semua pasien dengan/tanpa tanda dan gejala gagal jantung
- Pasien stabil secara klinis (tidak ada perubahan dosis diuretik, tidak ada kebutuhan inotropik i.v. dan tidak ada tanda retensi cairan berat)

Kontraindikasi pemberian BB

- Syok kardiogenik maupun pasien dengan hemodinamik tidak stabil
- Bradiaritmia simtomatis seperti blok AV (atrioventrikular) derajat 2 dan 3, *sick sinus syndrome* (tanpa pacu jantung permanen), sinus

- bradikardia
- Kehamilan
- Asma bronkiale eksaserbasi akut (relatif pada BB selektif)
- Penyakit arteri perifer berat (relatif pada BB non selektif)

Cara pemberian BB pada gagal jantung (Tabel 4.3)

Inisiasi BB dilakukan pada perawatan saat pasien telah stabil secara hemodinamik sebelum pasien dipulangkan, ataupun pasien stabil pada saat rawat jalan. Inisiasi dimulai dari dosis kecil dan dinaikkan bertahap secara hati-hati, dengan pengawasan hemodinamik ketat, dan evaluasi berkala dari tanda dan gejala klinis perburukan dari gagal jantung.⁴⁵

Peningkatan dosis berkala dapat dilakukan tiap 1-2 minggu apabila tidak didapatkan tanda dan gejala perburukan klinis gagal jantung seperti hipotensi simtomatik atau bradikardi (nadi <50x/menit). Untuk mendapatkan manfaat maksimal, obat ini harus dititrasi hingga dosis optimal atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi pasien sesuai bukti ilmiah.⁴²

4.2.7 Antagonis Aldosteron

Obat golongan antagonis aldosteron atau yang biasa dikenal dengan antagonis reseptor mineralokortikoid (*mineralocorticoid receptor antagonist/MRA*) berfungsi untuk menghambat sekresi aldosteron (suatu hormon mineralokortikoid yang diproduksi oleh zona glomerulosa korteks adrenal) dari reseptornya di tubulus ginjal. Obat ini menurunkan reabsorpsi natrium dan air, serta menghambat ekskresi kalium di tubulus distal dan duktus kolektivus ginjal. Obat-obatan golongan antagonis aldosteron direkomendasikan sebagai obat utama HFrEF bersamaan dengan penghambat renin angiotensin, penyekat- β dan obat golongan penghambat SGLT2.⁷⁵

Kecuali terdapat kontraindikasi, penambahan obat antagonis aldosteron harus diberikan pada semua pasien HFrEF dengan atau tanpa tanda dan gejala gagal jantung. Antagonis aldosteron dapat mengurangi frekuensi rawat ulang karena

perburukan gagal jantung dan meningkatkan angka kesintasan pasien.⁶²

Indikasi pemberian antagonis aldosteron pada HFrEF

- Semua pasien dengan/tanpa tanda dan gejala gagal jantung

Kontraindikasi pemberian antagonis aldosteron

- Konsentrasi serum kalium >5,5 mmol/L
- Sebaiknya hindari diberikan bersamaan dengan diuretik hemat kalium lain atau suplemen kalium
- Pasien dengan kombinasi ACE-I dan ARB
- Kehamilan
- Serum kreatinin >2,5 mg/dL (relatif)
- Riwayat ginekomastia dengan spironolakton (relatif, membutuhkan penurunan dosis)

Cara pemberian antagonis aldosteron pada gagal jantung

Inisiasi obat golongan antagonis aldosteron dapat diberikan secara awal pada pasien HFrEF saat rawat inap, dengan memperhatikan hasil pemeriksaan fungsi ginjal dan serum elektrolit terlebih dahulu.⁴³

Titration dosis dan optimalisasi hingga dosis optimal atau dosis yang dapat ditoleransi dari obat antagonis aldosteron dapat dilakukan secara berkala saat perawatan di rumah sakit maupun rawat jalan. Titration dapat dilakukan dengan lebih cepat dengan mempertimbangkan klinis pasien, tekanan darah, evaluasi fungsi ginjal dan kadar kalium serum.

Fungsi ginjal, serum elektrolit dan keluhan yang berkaitan dengan ginekomastia (nyeri dan pembesaran pada payudara) dapat dievaluasi pada 1-2 minggu setelah inisiasi terapi antagonis aldosteron, dan kemudian dapat diperiksa kembali tiap 3 hingga 6 bulan sekali pasca pemberian antagonis aldosteron dosis optimal.

4.2.8 Sodium Glucose coTransporter-2 Inhibitor (Inhibitor SGLT-2)

Obat golongan penghambat *sodium glucose co-transporter-2* (penghambat SGLT2) merupakan golongan obat baru yang

direkomendasikan untuk manajemen pasien HFrEF dengan atau tanpa diabetes. Obat ini bekerja untuk menghambat reabsorpsi gula dan air di tubulus proksimal glomerulus ginjal. Walaupun pada mulanya obat ini digunakan sebagai obat diabetes, namun seiring berkembangnya berbagai penelitian klinis terandomisasi dengan subyek gagal jantung, obat ini direkomendasikan sebagai obat utama HFrEF dengan atau tanpa diabetes bersamaan dengan penghambat renin angiotensin, penyekat- β dan antagonis aldosteron. Penghambat SGLT2 menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas kardiovaskular pada pasien HFrEF.^{58, 46}

Indikasi pemberian penghambat SGLT2 pada HFrEF

- Semua pasien HFrEF

Kontraindikasi pemberian penghambat SGLT2

- Laju filtrasi glomerulus <20 mL/min/1.73 m²
- Diabetes tipe 1
- Riwayat ketoasidosis diabetikum (hati-hati)
- Kehamilan dan menyusui (belum terdapat bukti yang cukup)

Cara pemberian penghambat SGLT2 pada gagal jantung

Inisiasi obat golongan penghambat SGLT2 dapat diberikan pada pasien HFrEF yang mengalami rawat inap, atau pasien rawat jalan yang stabil dengan memperhatikan hasil pemeriksaan fungsi ginjal terlebih dahulu. Batasan LFG pada empagliflozin adalah 20 mL/min/1.73m² dan pada dapagliflozin adalah 25 mL/min/1.73m². Inisiasi penghambat SGLT2 pada pasien HFrEF baik pada dapagliflozin maupun empagliflozin diberikan pada dosis 10mg sekali sehari dan tidak memerlukan titrasi dosis, kecuali jika terjadi penurunan LFG $>40\%$ pada pemakaian obat ini.⁴³

Fungsi ginjal dapat dievaluasi pada 1 - 2 minggu setelah inisiasi terapi SGLT2-I, dan kemudian dapat diperiksa kembali tiap 3 hingga 6 bulan sekali pasca rawat jalan.

4.2.9 Diuretik Loop

Diuretik loop merupakan obat golongan diuretik yang bekerja pada Loop Henle glomerulus ginjal. Obat ini direkomendasikan pada HFrEF untuk menghilangkan kongesti. Pada gagal jantung dengan berbagai spektrum FEVKi, diuretik merupakan rekomendasi kelas I untuk menurunkan risiko rawat ulang dan memperbaiki gejala kongesti. Namun efek diuretik terhadap morbiditas dan mortalitas hanya sedikit diteliti dengan studi terandomisasi. Beberapa penelitian menghubungkan penggunaan diuretik dengan peningkatan mortalitas, namun hasil ini banyak terdapat pada studi dengan kondisi yang sangat berat dan menggunakan dosis diuretik yang lebih tinggi.¹⁵ Pemakaian terapi utama gagal jantung dengan penghambat SRAA, penyekat- β , antagonis aldosteron, dan penghambat SGLT2 berkaitan dengan prognosis yang jauh lebih baik pada pasien yang mendapatkan dosis diuretik rendah dibandingkan dosis diuretik yang tinggi. Artinya, penggunaan diuretik sendiri hanya untuk mengurangi tanda dan gejala gagal jantung, sedangkan untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas harus mengikuti alur GDMT.⁴³

Indikasi pemberian diuretik loop pada HFrEF

- Semua pasien dengan tanda dan gejala kongesti

Kontraindikasi relatif pemberian diuretik loop

- Tekanan darah <90/50 mmHg
- Gangguan elektrolit berat
- Pasien dengan tanda-tanda dehidrasi

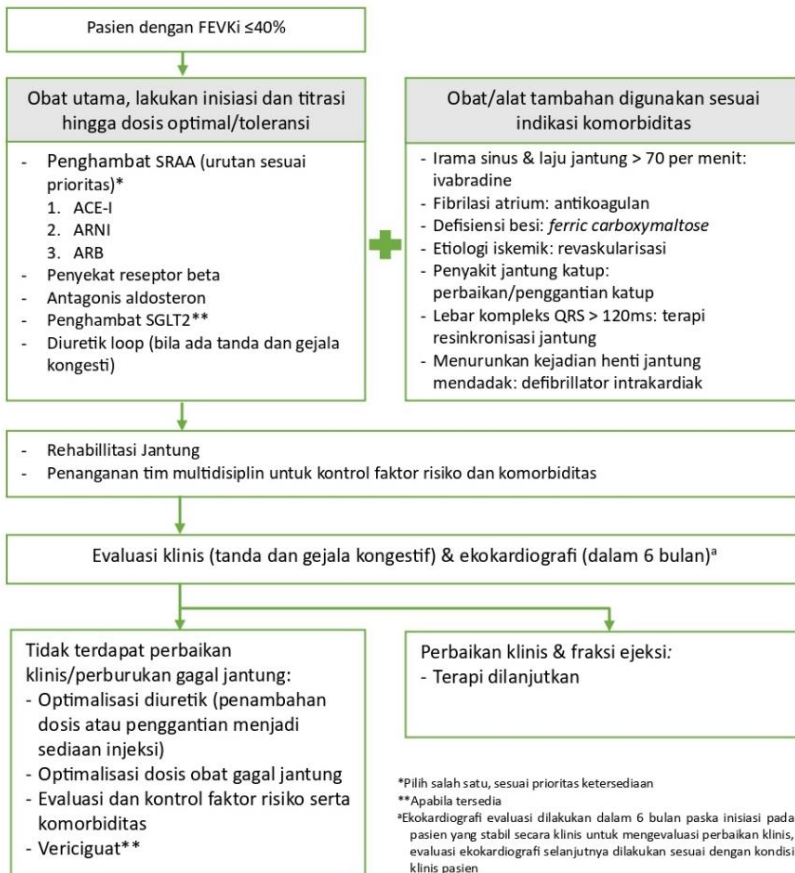
Cara pemberian diuretik loop pada gagal jantung

Sampai saat ini diuretik loop yang tersedia di Indonesia adalah furosemide. Furosemide intravena merupakan obat pilihan utama yang digunakan dalam mengatasi tanda dan gejala kongesti pada pasien HFrEF yang menjalani rawat inap. Penyesuaian dosis furosemide berdasarkan perbaikan ataupun perburukan gejala kongesti.

Tabel 4. 3 Regimen obat utama pada HFREF

Regimen Obat Utama pada HFREF	Dosis Inisiasi (mg)	Dosis Target (mg)
ACE-Inhibitor		
Captopril	6.25 (3 kali sehari)	50 - 100 (3 kali sehari)
Enalapril	2.5 (2 kali sehari)	10 - 20 (2kali sehari)
Lisinopril	2.5 - 5 (1 kali sehari)	20 - 40 (1 kali sehari)
Ramipril	2.5 (1 kali sehari)	5 (2 kali sehari)
Perindopril	2 (1 kali sehari)	8 (1 kali sehari)
ARNI		
Sacubitril-Valsartan	50 (2 kali sehari)	200 (2 kali sehari)
ARB		
Candesartan	4-8 (1 kali sehari)	32 (1 kali sehari)
Valsartan	40 (2 kali sehari)	160 (2 kali sehari)
Penyekat-β		
Bisoprolol	1.25 (1 kali sehari)	10 (1 kali sehari)
Carvedilol	3.125 (2 kali sehari)	25 (2 kali sehari)
Metoprolol	12.5-25 (1 kali sehari)	200 (1 kali sehari)
Nebivolol	1.25 (1 kali sehari)	10 (1 kali sehari)
Antagonis Aldosteron		
Spirolakton	25 (1 kali sehari)	50-100 (1 kali sehari)
Eplerenon	25 (1 kali sehari)	50 (1 kali sehari)
Penghambat SGLT2		
Dapagliflozin	10mg (1 kali sehari)	10mg (1 kali sehari)
Empagliflozin	10mg (1 kali sehari)	10mg (1 kali sehari)
Diuretik Loop*		
Furosemide	Sesuai klinis, tanda dan gejala kongesti	Sesuai klinis, tanda dan gejala kongesti

*Untuk mengetahui lebih jelas mengenai penyesuaian dosis furosemide dapat dilihat pada buku Konsensus Tatalaksana Cairan pada Gagal Jantung Pokja Gagal Jantung dan Kardiometabolik PP PERKI tahun 2020.



Gambar 4. 1 Algoritma tatalaksana HFrEF

4.2.10 Obat dan Alat Tambahan Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Rendah (HFrEF)

1. Ivabradine

Ivabradine merupakan obat golongan penghambat kanal *funny current* (If) yang bekerja di nodus sinoatrial sistem konduksi jantung. Ivabradine bekerja memperlambat laju jantung melalui penghambatan kanal If, sehingga hanya digunakan untuk pasien dengan irama sinus. Ivabradine menurunkan mortalitas dan perawatan rumah sakit akibat gagal jantung pada pasien HFrEF yang

pernah mengalami rawat inap dalam 12 bulan terakhir berdasarkan hasil studi SHIFT.⁸³

Laju jantung istirahat merupakan prognosis penting terhadap peningkatan risiko rawat ulang pasien HFrEF dan kematian kardiovaskular. Peningkatan risiko akan meningkat 2.9% tiap terjadi peningkatan laju jantung 1 kali per menit, dan akan terus meningkat hingga 15.6%, tiap kali peningkatan laju jantung 5 kali per menit.

Atas dasar hal tersebut maka laju jantung istirahat merupakan salah satu faktor risiko yang dapat dilakukan intervensi dengan merekomendasikan target laju jantung istirahat <70 kali per menit. Penyekat- β merupakan agen utama pada manajemen gagal jantung yang memiliki efek penurunan laju jantung istirahat, namun terkadang pada beberapa pasien walaupun sudah mendapatkan dosis penyekat- β optimal atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi, atau pada pasien yang mengalami intoleransi penyekat- β , laju jantung istirahat masih belum mencapai target terapeutik, sehingga membutuhkan agen farmakologis tambahan yaitu ivabradine.⁴³

Indikasi pemberian Ivabradin pada HFrEF

- Pasien dengan irama sinus dengan laju jantung istirahat >70 kali per menit walaupun sudah mendapatkan terapi penyekat- β dosis optimal/dosis maksimal yang dapat ditoleransi sesuai bukti ilmiah
- Pasien dengan irama sinus dengan intoleransi penyekat- β , atau yang mengalami kegagalan titrasi penyekat- β

Kontraindikasi pemberian ivabradine

- Tekanan darah dibawah 90/50 mmHg yang disebabkan laju nadi yang lambat
- Irama selain irama sinus
- Penyakit abnormalitas konduksi jantung seperti blok sinoatrial, blok atrioventrikular dan *sick sinus syndrome*
- Gangguan liver berat
- Nadi istirahat <60 kali per menit

Cara pemberian ivabradine pada HFrEF

Secara umum ivabradine diberikan pada pasien HFrEF dengan irama sinus dengan laju jantung istirahat >70 kali per menit. Inisiasi ivabradine diawali dengan dosis awal 5 mg (2 kali sehari) dan dapat dititrasi hingga 7.5mg (2 kali sehari).

2. Digoksin

Digoksin merupakan obat golongan glikosida jantung yang memiliki efek inotropik positif dan kronotropik negatif. Pada pasien gagal jantung dengan fibrilasi atrium, digoksin dapat digunakan untuk memperlambat laju ventrikel yang cepat, walaupun obat lain (seperti penyekat- β) lebih diutamakan. Pada pasien gagal jantung simtomatik, fraksi ejeksi ventrikel kiri $<40\%$ dengan irama sinus, digoksin dapat mengurangi gejala, menurunkan angka perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung, tetapi tidak mempunyai efek terhadap mortalitas.⁴³

Indikasi pemberian digoksin pada HFrEF

- Pasien dengan fibrilasi atrium respons ventrikel cepat sebagai obat untuk mengontrol laju jantung

Kontraindikasi pemberian digoksin

- pasien dengan bradikardia
- pasien dengan sindroma pre-eksitasi

Cara pemberian digoksin pada gagal jantung

Secara umum digoksin hanya diindikasikan pada pasien HFrEF dengan irama fibrilasi atrium respon ventrikel cepat untuk mengontrol laju jantung. Pemberian penyekat- β lebih diutamakan untuk mengontrol laju jantung dibandingkan dengan menggunakan digoksin karena batas dosis aman yang sempit. Toksisitas digoksin mudah terjadi pada orang tua, gangguan fungsi ginjal, hiperkalemia, hipokalemia, dan pemakaian jangka waktu lama. Untuk pemakaian kronis, disarankan secara rutin memeriksa kadar digoksin dalam darah setiap 6 bulan.

Digoksin dapat ditambahkan pada pasien HFrEF rawat jalan yang telah mendapatkan dosis penekatan- β dosis optimal/maksimal yang dapat ditoleransi sesuai bukti ilmiah, yang masih mengalami respon ventrikel cepat, dengan dosis yang paling rendah <0.25mg. Pemberian digoksin jangka panjang tidak direkomendasikan dan harus dievaluasi gejala intoksikasi (mual dan muntah, bradikardia) serta elektrokardiografi berkala.

3. Vericiguat

Vericiguat merupakan salah satu obat baru pada HFrEF yang berkerja dengan menstimulasi *soluble guanylate cyclase* (sGC). Obat ini dapat diberikan secara per oral terutama untuk gagal jantung kronik fraksi ejeksi rendah (NYHA II-IV) dengan risiko tinggi, seperti penderita yang mengalami perburukan atau baru saja menjalani perawatan. Hingga saat ini vericiguat merupakan obat lini kedua pada gagal jantung fraksi ejeksi rendah setelah optimalisasi ke empat pilar terapi gagal jantung.^{27,43} Panduan diagnosis dan tatalaksana gagal jantung ESC 2021 memosisikan vericiguat sebagai lini kedua terapi dengan kelas rekomendasi IIb untuk dapat menurunkan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular atau perawatan di rumah sakit akibat gagal jantung. Begitupun panduan diagnosis dan tatalaksana gagal jantung ACC AHA 2022 juga memberikan vericiguat dengan posisi dan level rekomendasi yang sama.⁹⁰

Indikasi pemberian vericiguat pada HFrEF

- Pasien HFrEF yang masih bergejala walaupun sudah mendapatkan terapi gagal jantung berbasis panduan dengan dosis yang optimal.

Kontraindikasi pemberian vericiguat

- Gangguan fungsi hati (Child Pugh C)
- Gangguan fungsi ginjal (eGFR <15 mL/min/1.73 m² atau dialisis)

- Pasien dengan pemberian inhibitor phosphodiesterase 5 (PDE-5), ISDN, isosorbide 5- mononitrate, pentaerythritol tetranitrate, nicorandil, NTG patch atau moldidomine
- Pasien dengan anemia berat

Cara pemberian vericiguat pada gagal jantung

Secara umum pemberian vericiguat pada pasien HFrEF sesuai dengan skema protokol terapi pada uji VICTORIA. Dosis inisiasi bisa diberikan 2.5 mg, dititrasi dua kali lipat dosis awal tiap 2 minggu hingga dosis optimal di 10 mg tiap 24 jam. Vericiguat harus diberikan pada pasien HFrEF dengan gejala yang telah mendapatkan terapi gagal jantung dalam dosis yang optimal.⁹⁰

4. Terapi Resinkronisasi Jantung (TRJ)

Salah satu dasar pemikiran terapi terapi resinkronisasi jantung (TRJ) pada gagal jantung adalah untuk menyelaraskan pompa ventrikel kiri dan kanan. Pada TRJ dilakukan pacuan simultan pada bilik ganda yaitu endokardium bilik kanan dan epikardium bilik kiri melalui salah satu cabang vena jantung. TRJ telah terbukti dapat meningkatkan curah jantung, memperbaiki kualitas hidup, meningkatkan kapasitas fungsional, dan menurunkan angka kematian pada pasien HFrEF yang mendapat terapi obat-obatan. Hal tersebut dapat dicapai karena kontraksi dan fungsi pompa ventrikel menjadi efisien.

TRJ membantu mempertahankan sinkroni AV, sinkroni inter-dan intraventrikular, memperbaiki fungsi ventrikel kiri, menurunkan regurgitasi mitral fungsional, menginduksi *reverse remodelling* ventrikel kiri. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya waktu pengisian ventrikel kiri dan FEVKi, serta menurunnya volume sistolik akhir dan diastolik akhir, regurgitasi mitral dan diskinesia septum. Mekanisme manfaat yang utama dari TRJ dapat bervariasi dari pasien ke pasien dan bahkan bervariasi antar periode waktu tertentu pada satu pasien. Tidak ada pengukuran akurat yang dapat memprediksi respon terhadap TRJ, karena mekanismenya sangat bervariasi.

Panduan TRJ pada gagal jantung secara lengkap dapat dilihat pada buku Pedoman Terapi Memakai Alat Elektronik Kardiovaskular Implan

(Aleka) yang diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2014.

5. Defibrilator Intrakardiak

Defibrilator intrakardiak atau yang biasa disebut Defibrilator kardioverter implan (DKI) adalah sebuah alat yang dapat ditempatkan di dada pasien untuk mengatasi kegawatan yang terjadi akibat gangguan irama jantung yang berbahaya, terutama yang dapat menyebabkan kematian mendadak. Studi SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure) suatu uji pencegahan primer pada pasien HFrEF, telah membuktikan Terapi DKI, dibandingkan dengan plasebo, berhubungan dengan penurunan risiko 23% dari kematian akibat semua penyebab dan penurunan mortalitas absolut sebesar 7% dalam 5 tahun. Tidak ada perbedaan manfaat dari segi mortalitas antara subyek dengan kardiomiopati iskemik (70% dari seluruh subyek) dan kardiomiopati non iskemik. Terapi DKI hanya bermanfaat pada subyek kelas fungsional II NYHA. Panduan DKI pada gagal jantung secara lengkap dapat dilihat pada buku Pedoman Terapi Memakai Alat Elektronik Kardiovaskular Implan (Aleka) yang diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2014.

BAB V

GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI TERJAGA (HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION)

5.1 REKOMENDASI DIAGNOSIS HFPEF

Pada investigasi awal HFpEF meliputi tanda dan gejala gagal jantung, pemeriksaan penunjang dasar beserta interpretasinya. Tahap ini dapat dilakukan oleh dokter layanan primer atau spesialis yang menangani pasien dengan faktor risiko gagal jantung.

Cakupan pemeriksaan penunjang harus mempertimbangkan ketersediaan pada setiap fasilitas kesehatan. Pemeriksaan sederhana yang dianjurkan untuk investigasi awal HFpEF adalah elektrokardiografi (EKG), foto toraks, dan laboratorium standar. Pemeriksaan ini dilakukan untuk mengidentifikasi penyebab yang dapat diatasi dengan cepat, etiologi lain, dan komorbiditas yang berkaitan dengan gagal jantung, dan juga untuk evaluasi terapi pada kondisi tertentu.

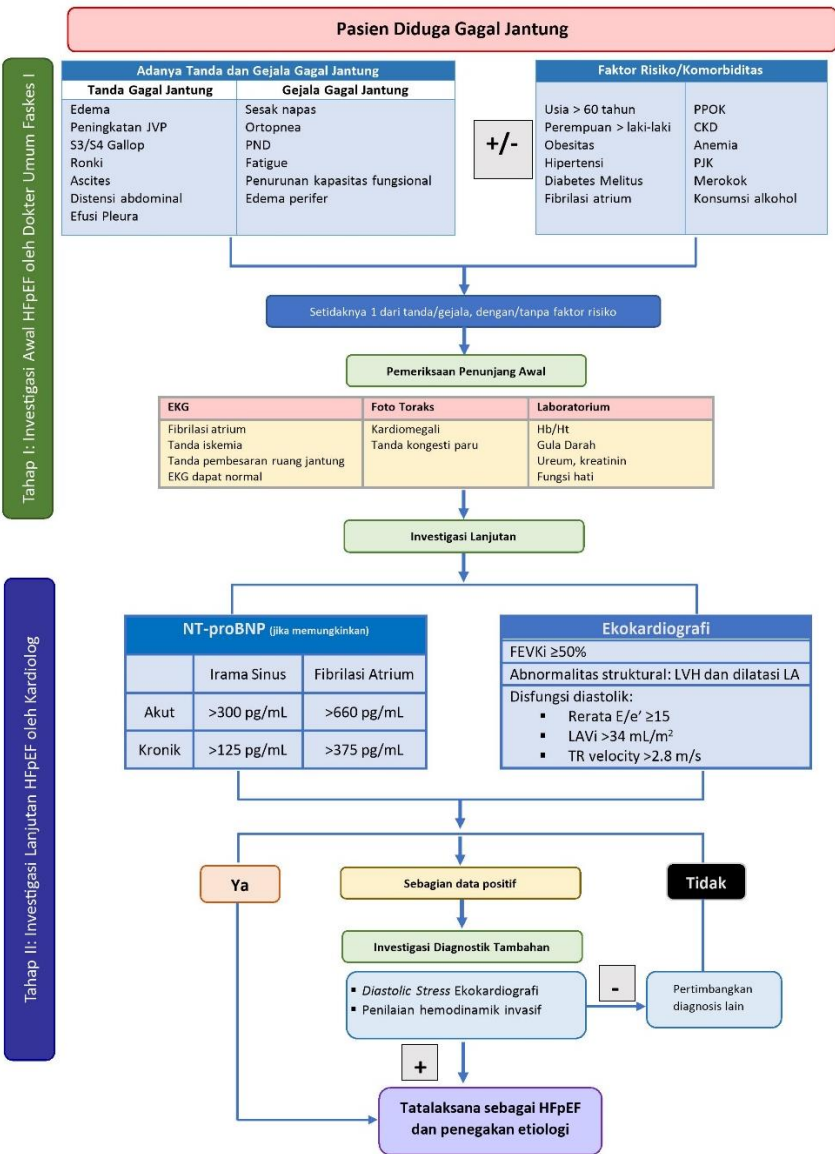
5.1.1 Investigasi Lanjutan HFpEF

Tahap ini meliputi penegakan diagnosis HFpEF berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi dan pemeriksaan peptide natriuretik (NP) jika tersedia. Investigasi tambahan berupa pemeriksaan *stress* ekokardiografi dan penilaian hemodinamik invasif (kateterisasi jantung kanan) dibutuhkan apabila pemeriksaan ekokardiografi tahap awal tidak konklusif. Investigasi lanjutan ini dikerjakan di fasilitas kesehatan yang memadai.

1. Peptida Natriuretik/*Natriuretic peptides (NP)*

Peptida natriuretik merupakan pemeriksaan laboratorium darah yang sederhana dan mudah diinterpretasikan serta memiliki dampak klinis yang besar. Beberapa panduan internasional merekomendasikan pemeriksaan *N-terminal pro-B natriuretic peptide* (NT-proBNP) pada semua pasien yang dicurigai gagal jantung untuk diagnosis dini dan stratifikasi risiko gagal jantung.

Pemeriksaan NP memiliki *negative predictive value* (NPV) yang tinggi, namun angka *positive predictive value* (PPV) yang rendah baik pada kondisi akut maupun non-akut, sehingga pemeriksaan NP direkomendasikan untuk ekklusi diagnosis gagal jantung namun tidak untuk mengonfirmasi adanya gagal jantung. Nilai konsentrasi plasma NP yang normal tidak menyingkirkan diagnosis HFpEF terutama pada obesitas. Nilai NT-proBNP pada gangguan fungsi ginjal (LFG <60 mL/menit/1.73 m²) akan meningkat. Pada obesitas, nilai inklusi NP yang digunakan adalah 50% dari kriteria yang ada.



Gambar 5. 1 Algoritma diagnosis HFpEF yang diajukan

2. Ekokardiografi

Kriteria diagnostik utama HFpEF adalah peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri yang bisa terjadi saat istirahat atau latihan. Petanda peningkatan tekanan pengisian ventrikel dengan modalitas ekokardiografi dalam diagnosis HFpEF dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. 1 Petanda peningkatan tekanan pengisian ventrikel dengan modalitas ekokardiografi

Penanda Ekokardiografi		
LAVI >32 ml/m ² (SR) LAVI >40 ml/m ² (AF)	sensitivitas 49%; spesifisitas 83%	Underestimate LAVI pada obesitas kronisitas pada AF
E/e' >9 (resting) E/e' >13 (resting) E/e' >15 (latihan)	sensitivitas 78%; spesifisitas 59% sensitivitas 46%; spesifisitas 86%	
TR velocity >2.8 m/s TR velocity >3.4 m/s (latihan)	probabilitas: 92%	
RSVP >35 mmHg	digunakan pada orang tua, obesitas dan hipertensi	
E/A ≥2		
Tambahan:		
RWT >0.42	ketiadaan LVH tidak mengeksklusi	
LVMl ≥115 g/m ² (laki-laki) LVMl ≥95 g/m ² (perempuan)	HFpEF	
LV GLS <16%	sensitivitas 62%; spesifisitas 56%	

3. Diastolic Stress Echocardiography

Pada beberapa kasus, penegakan diagnosis HFpEF tidak konklusif karena tidak ditemukannya peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri saat istirahat namun pada saat latihan fisik baru tampak peningkatan tersebut. Pemeriksaan uji latih kardiopulmonal dengan pemantauan hemodinamik invasif merupakan standar baku untuk mendiagnosis HFpEF. Studi-studi menunjukkan sensitivitas yang lebih baik pada pasien yang dicurigai HFpEF dengan pemeriksaan *diastolic stress echo* meskipun spesifisitasnya tidak lebih baik.

Prinsip utama *diastolic stress echo* dalam deteksi HFpEF adalah mendeteksi keberadaan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri

saat melakukan latihan terutama pada pasien yang memiliki keluhan gagal jantung yang dipicu dengan aktivitas. Selain penggunaannya dalam mendeteksi HFpEF, *diastolic stress echo* juga dipakai untuk mencetuskan disfungsi diastolik subklinis (terutama pada pasien kardiomiopatik diabetikum atau penyakit jantung hipertensi). Studi menunjukkan kemampuan *stress echocardiography* dalam menilai adanya perubahan E/e' saat latihan dan korelasi hemodinamik yang cukup baik dengan tehnik pemeriksaan terbaru, sehingga bisa membedakan penyebab sesak nafas (kardiak vs non kardiak) yang terkait aktivitas.

Diastolic stress echocardiography bisa menggunakan *supine bicycle* atau treadmill. Penggunaan sepeda lebih direkomendasikan karena penilaian ekokardiografi bisa dilakukan durasi latihan tanpa menghentikan prosedur sedangkan treadmill merupakan alternatif dengan harapan bahwa gangguan diastolik tetap dapat dinilai saat treadmill dihentikan. Protokol sepeda dapat dimulai dengan 25 watt dan ditingkatkan 25 watt setiap 3 menit sampai target laju jantung tercapai (220 - usia dalam tahun) atau timbul keluhan. Pada pasien yang tidak mampu melakukan protokol awal 25 watt, maka prosedur dimulai dengan 15 watt-60 rpm dan ditingkatkan setiap 5 menit sampai target nadi submaksimal 100-110 kali permenit tercapai. Pengukuran yang diambil adalah *pulsed Doppler flow mitral* pada ujung leaflet katup mitral, kecepatan anulus mitral (septal dan lateral) dengan *spectral Doppler echocardiography* (TDI), and jet regurgitasi trikuspid dengan CW Doppler saat sebelum prosedur, selama dan selama fase pemulihan.

Gangguan relaksasi miokard ditandai dengan penurunan ratio kecepatan E/A atau pemanjangan waktu deselerasi gelombang E ($DT=deceleration\ time$). Pada saat latihan, fase diastolik akan menjadi lebih singkat, pada orang sehat fenomena ini tidak akan mengubah rasio E/e' sedangkan pada pasien dengan gangguan diastolik yang disertai peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri maka akan terjadi peningkatan rasio E/e' atau peningkatan tekanan sistolik arteri pulmonal (PASP) saat latihan. Parameter ini memiliki korelasi yang baik dengan pengukuran hemodinamik invasif. Rasio E/e' septal >15 , rerata

$E/e' >14$, *peak TR velocity* >2.8 m/s dengan latihan merupakan parameter abnormalitas fungsi diastolik yang baik untuk menilai adanya peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri pada HFpEF. Adapun parameter fungsi diastolik yang menjadi petanda prognosis yang buruk adalah rasio E/e' septal >13 dan PASP >50 mmHg saat latihan.

4. *Penilaian Hemodinamik Invasif*

Kateterisasi jantung kiri dan kanan dapat dilakukan walaupun tidak secara umum dibutuhkan dalam mendiagnosis dan evaluasi HFpEF. Pada beberapa pasien, pemeriksaan ini dapat berguna untuk menentukan tekanan pengisian ventrikel (*cardiac filling pressure*) pada saat istirahat maupun aktivitas (LVEDP ≥ 16 mmHg, PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) ≥ 15 mmHg) mengarahkan diagnosis HFpEF. Namun, jika ambang ini tidak tercapai, pemeriksaan hemodinamik dengan uji latihan beban harus dilakukan. Pada sebuah studi dimana 45% dari 267 pasien yang memiliki tekanan pengisian yang normal saat istirahat mengalami peningkatan pada saat dilakukan pemantauan hemodinamik invasif saat aktivitas. Pada studi lain menunjukkan bahwa disfungsi ventrikel kanan pada HFpEF merupakan prediktor kematian yang paling kuat (HR = 2.4; 95% CI: 1.6, 2.6; P <0001).

Data tekanan pengisian ventrikel juga menolong untuk menentukan derajat beratnya penyakit dan respons terhadap terapi. Walaupun kateterisasi jantung masih merupakan standar baku emas untuk mengukur tekanan pengisian karena keakuratannya yang tinggi dalam mendukung diagnosis dini, namun pemeriksaan ini tidak praktis bila dilakukan pada seluruh pasien yang dicurigai gagal jantung. Maka metode noninvasif harus diusahakan terlebih dahulu dalam proses penentuan tekanan pengisian ventrikel.

5.2 REKOMENDASI TATALAKSANA

Pengobatan untuk HFpEF mencakup pengobatan suportif, penurunan berat badan (pada pasien obesitas), rehabilitasi (program latihan), penelusuran komorbid, dan terapi medikamentosa.

Berikut beberapa rekomendasi tatalaksana HFpEF:

1. Pengendalian tekanan darah untuk mencegah timbulnya gejala dan tanda gagal jantung. Studi SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention) menunjukkan kontrol tekanan darah secara intensif memberikan hasil yang baik untuk mencegah timbulnya gagal jantung, meskipun target tekanan darah pada HFPEF belum diketahui secara pasti. Pengobatan hipertensi dengan penyekat SRAA (*ACE-inhibitor*, ARB, atau ARNI) dapat menjadi lini pertama. Untuk penyekat- β pada hipertensi yang disertai riwayat penyakit jantung koroner, infark miokard atau fibrilasi atrium dengan respon ventrikel yang cepat. Penggunaan penyekat- β pada HFpEF sendiri harus memperhatikan dampak potensiasi terhadap inkompetensi kronotropik yang sering ditemukan pada pasien HFpEF.
2. Terapi suportif dengan latihan aerobik dan program penurunan berat badan mampu meningkatkan kapasitas latihan yang ditandai dengan peningkatan konsumsi oksigen dan kualitas hidup. Rehabilitasi jantung merupakan salah satu intervensi yang dapat dilakukan untuk pasien segala usia dan terbukti memperbaiki keluhan pasien HFpEF. Latihan intensitas sedang (seperti jalan, bersepeda) 20-60 menit selama 3-5 hari perminggu atau waktu yang lebih singkat (pada pasien yang lebih tua) merupakan rekomendasi yang dapat diberikan. Penurunan berat badan pada pasien obesitas dan HFPEF dengan melakukan restriksi kalori sebesar 400 kkal/hari untuk mencapai penurunan berat badan sekitar 6,6% dapat memperbaiki kapasitas fungsional dari studi Kitzman dkk. Studi efek penurunan berat badan ini juga ditunjukkan oleh Sorimachi dkk, terapi bariatrik mampu menurunkan berat badan yang lebih besar (sampai 22%) ternyata mampu memberikan perubahan struktur dan fungsi jantung pada pasien tanpa gagal jantung.
3. Terapi medikamentosa lainnya ditujukan untuk mengatasi komorbid yang ada dengan melihat efek samping dari pengobatan komorbid

tersebut. Pemilihan obat untuk komorbid tersebut harus ditelaah supaya tidak menimbulkan efek negatif terhadap kondisi gagal jantungnya, seperti penggunaan beberapa agen hipoglikemik atau antiplatelet yang dapat memperberat kondisi kongesti (seperti TZD, beberapa golongan DPP4 *inhibitor*).

4. Pengobatan lini pertama HFpEF sampai saat ini adalah diuretik pada kondisi kongesti dan penghambat SGLT2 (SGLT2 *inhibitor*). Pemberian diuretik seperti furosemide akan menurunkan tekanan pengisian jantung dan memperbaiki keluhan sesak nafas, namun harus memperhatikan efek samping depleksi volume, hipotensi ortostatik, dan *acute kidney injury*. Seringkali pasien yang HFpEF usia tua dengan hipertrofi ventrikel kiri mengalami efek samping dibandingkan usia muda tanpa hipertrofi ventrikel kiri, sehingga penyesuaian dosis harus diprioritaskan pada kelompok ini.

Studi EMPEROR Preserved dan DELIVER menunjukkan efek penurunan mortalitas dan perawatan hospitalisasi akibat gagal jantung dengan empagliflozin dan dapagliflozin 10 mg sebesar 18-21%. Kedua studi ini menggunakan populasi pasien dengan FEVKi >40% dengan kelas fungsional NYHA II-IV. Keunggulan penghambat SGLT2 terhadap mortalitas terutama diakibatkan penurunan hospitalisasi akibat gagal jantung, sedangkan mortalitas kardiovaskular tidak berbeda bermakna. Demikian pula dengan perbaikan angka KCCQ dari kedua studi ini yang menunjukkan perbaikan bermakna secara statistik namun tidak secara klinis.

Penghambat SGLT2 dapat diberikan pada pasien dengan LFG ≥ 20 ml/mnt/1,73m² (empagliflozin) atau ≥ 25 ml/mnt/1,73m² (dapagliflozin). Kontraindikasi penghambat SGLT2 adalah diabetes tipe 1, kondisi ketoasidosis, infeksi genito-urinaris berulang. Adapun peningkatan kreatinin segera setelah penggunaan obat ini (0,2-0,4 mg/dl), terjadinya glukosuria, dan peningkatan hematokrit (sekitar 2%) masih dapat ditoleransi sesuai dengan fisiologinya. Bila terjadi penurunan LFG >40% dari nilai awal dalam 4-5 minggu penggunaan penghambat SGLT2 maka evaluasi perlu dilakukan untuk mencari penyebab lain yang berkontribusi. Namun bila LFG terus menurun,

maka pemberian penghambat SGLT2 bisa dikurangi dosisnya 50% atau bila penurunan LFG mencapai dibawah 20 ml/mnt/1,73 m² maka pemberian obat ini bisa dihentikan sementara.

5. Terapi medikamentosa dengan spironolaktone dari TOPCAT mampu memperbaiki fungsi diastolik pada pasien HFPEF, namun luaran terhadap kematian kardiovaskular, hospitalisasi gagal jantung, atau henti jantung tidak berbeda dibandingkan dengan placebo. Pada analisa post hoc nya, spironolaktone menunjukkan manfaat pada beberapa ras Amerika terkait dengan efek metabolit obat ini yang tidak ditemukan pada ras kaukasia lainnya. Rekomendasi dari TOPCAT ini memberikan indikasi MRA pada gagal jantung dengan FEVKi $\geq 45\%$, peningkatan kadar BNP atau pasien yang pernah dirawat dalam 1 tahun terakhir. Efek samping hiperkalemia dan peningkatan nilai kreatinin juga lebih sering terjadi pada kelompok yang menggunakan spironolactone. Obat ini dikontraindikasikan pada LFG < 30 mL/min/1.73 m² atau kreatinine > 2.5 mg/dL, dan kadar kalium > 5.0 mEq/L.
6. Terapi medikamentosa dengan ARB dalam CHARM-Preserved, pemakaian candesartan tidak menurunkan mortalitas kardiovaskular, meskipun hospitalisasi akibat gagal jantung lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan candesartan dibandingkan placebo terutama pada spektrum FEVKi yang terendah.
7. Terapi medikamentosa dengan Sacubitril/Valsartan (Sac/Val) dalam PARAGON HF tidak menurunkan luaran mortalitas kardiovaskuler dan hospitalisasi, namun pada analisa post hoc menunjukkan pada populasi HFpEF perempuan dengan FEVKi $\leq 57\%$ Sac/Val mampu menurunkan risiko hospitalisasi atau mortalitas kardiovaskular 60%.
8. Terapi medikamentosa dengan nitrat dalam NEAT-HFpEF tidak menunjukkan manfaatnya pada HFpEF dalam hal luaran kualitas hidup, toleransi latihan, dan penurunan BNP meskipun penggunaan obat ini masih bisa direkomendasikan pada pasien HFpEF disertai PJK dengan keluhan angina.
9. Terapi medikamentosa dengan penghambat phosphodiesterase-5 inhibition dalam studi RELAX tidak menunjukkan peningkatan toleransi latihan dan konsumsi oksigen pasien HFpEF.

10. Sekitar lebih dari 60% pasien HFpEF memiliki komorbid fibrilasi atrium (FA) pada waktu sebelum atau setelah diagnosis HFpEF. Penggunaan antikoagulan dan penelusuran faktor risiko FA (*sleep apneu*, obesitas, penyakit tiroid, atau penyakit katup jantung) harus ditatalaksana dengan seksama pada kondisi ini. Tatalaksana FA dengan melakukan konversi irama mungkin dapat memperbaiki luaran *all-cause mortality* atau episode perawatan akibat gagal jantung pada HFpEF namun sampai saat ini belum ada studi besar terkait AF pada HFpEF sehingga rekomendasi melakukan atau tidak melakukan konversi irama tergantung dari kondisi klinis pasien terhadap respon pengobatan. Penyekat- β dan penghambat kanal kalsium nondihidropiridin dapat digunakan pada HFpEF meskipun studi menunjukkan efek samping bradikardia, dizziness, dan hipotensi lebih banyak ditemukan pada penggunaannya.

Tabel 5. 2 Rekomendasi tatalaksana HFpEF

Rekomendasi	COR	LOE
Pasien HFpEF dengan hipertensi harus mendapatkan tatalaksana sesuai dengan target tekanan darah untuk mencegah progresivitas gagal jantung	I	A
Pada HFpEF, penghambat SGLT2 menurunkan kematian kardiovaskular dan hospitalisasi gagal jantung	I	B
Pada HFpEF, rehabilitasi jantung yang meliputi latihan aerobik direkomendasikan untuk memperbaiki kapasitas fungsional, sebagai tambahan tatalaksana farmakologi	I	A
Pada HFpEF dengan obesitas, penurunan berat badan yang dilakukan dengan restriksi kalori dan latihan aerobik direkomendasikan untuk memperbaiki status fungsional dan struktur jantung	I	A
Pada HFpEF, tatalaksana AF dapat memperbaiki keluhan	IIa	B
Pada HFpEF, spironolactone dapat dipertimbangkan untuk menurunkan hospitalisasi pada populasi dengan risiko rendah timbulnya hiperkalemia dan nilai kreatinin <2.5 mg/dl	IIb	B
Pada HFpEF, ARB atau ARNI dapat dipertimbangkan untuk menurunkan hospitalisasi pada spektrum FEVKi terendah	IIb	B
Pada HFpEF, penggunaan rutin Nitrat atau penghambat phosphodiesterase-5 tidak terbukti efektif untuk memperbaiki luaran	III	A

BAB VI

GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI MENURUN RINGAN (HEART FAILURE MILDLY REDUCED EJECTION FRACTION/HFmrEF) DAN GAGAL JANTUNG DENGAN PERBAIKAN FRAKSI EJEKSI (HEART FAILURE IMPROVED EJECTION FRACTION/HFimpEF)

6.1 DEFINISI HFmrEF (Gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun ringan)
Gagal jantung dengan FEVKi 41-49%. Diagnosis HFmrEF ditandai dengan adanya gejala dan, atau tanda gagal jantung disertai penurunan FEVKi yang ringan (41-49%).

6.2 DEFINISI HFimpEF (Gagal jantung dengan perbaikan FEVKi)
Gagal jantung dengan FEVKi awal 40%, terjadi peningkatan 10 poin dari nilai awal fraksi ejeksi, dan atau pengukuran kedua fraksi ejeksi >40%.

6.3 TATALAKSANA HFmrEF⁴⁴

1. Diuretik

Bila dibutuhkan pada pasien kongesti untuk meringankan gejala sesak.

2. ACE-I/ARB/ARNI

Dapat menurunkan resiko periode perawatan di rumah sakit dan angka kematian HFmrEF

Uji klinis ACE-I : PEP-CHF, pasien HFpEF dan pasien dengan FEVKi >40%.

Uji klinis ARB: tidak ada trial yang spesifik. Uji coba *CHARM-Preserved* melewati hasil utamanya berupa kematian kardiovaskular atau angka kejadian rawat inap gagal jantung.

Uji klinis ARNI: PARAGON-HF, PARADIGM-HF.

3. Penyekat- β

Dapat menurunkan resiko periode perawatan di rumah sakit dan angka kematian HfmrEF.

4. Antagonis aldosteron

Dapat menurunkan resiko periode perawatan di rumah sakit dan angka kematian HfmrEF.

Uji klinis TOPCAT pada pasien dengan FEVKi >45% , SENIORS.

5. SGLT2i

Uji klinis DELIVER dan EMPEROR PRESERVED.

6.4 TATALAKSANA HFmrEF (FEVKi 41-49%)³⁰

1. Diuretik (jika diperlukan)
2. Penghambat SGLT2
3. ACE-I/ARB/ARNI
4. Antagonis aldosteron
5. Penyekat- β sesuai bukti ilmiah untuk HFREF

6.5 REKOMENDASI HFmrEF SESUAI STUDI REFERENSI YANG MENDUKUNG REKOMENDASI³⁰

1. Pada pasien dengan HFmrEF, SGLT2i dapat memberi manfaat untuk menurunkan kejadian rawat inap dan kematian yang disebabkan penyakit kardiovaskular.
2. Di antara pasien HFmrEF dengan gejala dan tanpa gejala (FEVKi 41%–49%), penggunaan penyekat- β berdasarkan bukti ilmiah untuk HFREF, ARNI, ACE-I, atau ARB, dan antagonis aldosteron dapat dipertimbangkan untuk mengurangi risiko rawat inap pada pasien gagal jantung dan mortalitas karena penyakit kardiovaskular, khususnya di kalangan pasien dengan FEVKi menurun.

Tabel 6. 1 Terapi farmakologis yang perlu dipertimbangkan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA kelas II-IV) dengan fraksi ejeksi menurun ringan

Rekomendasi	Kelas	Tingkat
Diuretik direkomendasikan pada pasien dengan kongesti dan HFmrEF untuk meringankan gejala dan tanda.	I	C
ACE-I dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan HFmrEF untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian akibat gagal jantung.	IIb	C
ARB dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan HFmrEF untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian akibat gagal jantung.	IIb	C
Penyekat- β dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan HFmrEF untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian akibat gagal jantung.	IIb	C
MRA dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan HFmrEF untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian akibat gagal jantung.	IIb	C
Sacubitril/valsartan dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan HFmrEF untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian akibat gagal jantung.	IIb	C

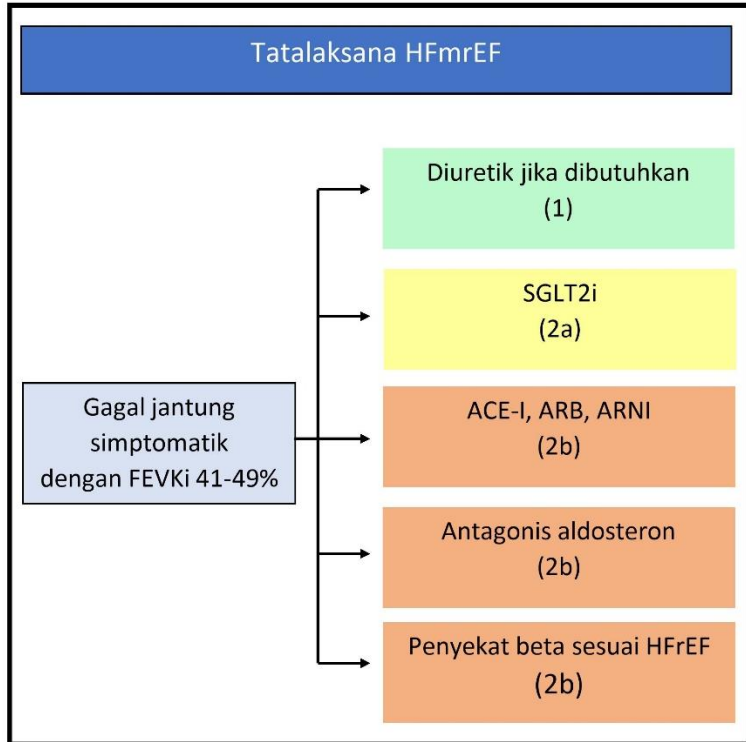
6.6 REKOMENDASI HFimpEF³⁰

Pada pasien HFimpEF setelah tatalaksana sesuai *Guideline-directed Medical Therapy* (GDMT) terapi tetap dilanjutkan untuk mencegah kekambuhan gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri, bahkan pada pasien tanpa gejala.

Ada penelitian kecil mengenai populasi pasien dengan HFimpEF, penelitian TRED-HF menunjukkan banyaknya penurunan fraksi ejeksi yang tinggi pada pasien kardiomiopati dilatasi (FEVKi 44%) dalam 6 bulan setelah penghentian GDMT. Sehingga direkomendasikan GDMT dilanjutkan pada pasien dengan HFimpEF, termasuk pada pasien yang asimtomatik untuk mencegah perburukan gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri.

Tabel 6. 2 Rekomendasi untuk gagal jantung dengan perbaikan fraksi ejeksi

Rekomendasi	Kelas	Tingkat
Pada HFimpEF setelah pengobatan, GDMT harus dilanjutkan untuk mencegah kekambuhan gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri bahkan pada pasien yang mungkin tidak menunjukkan gejala.	I	C



Gambar 6. 1 Tatalaksana HFmrEF

BAB VII

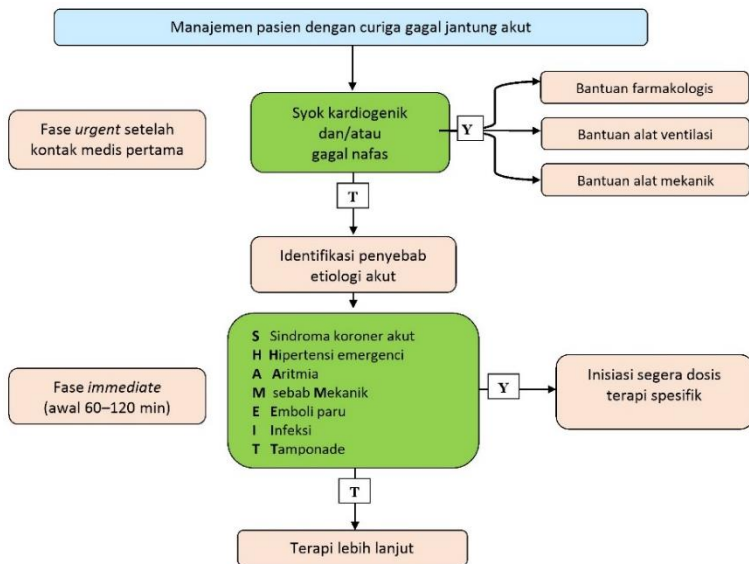
GAGAL JANTUNG AKUT

7.1 DEFINISI

Gagal jantung akut adalah terminologi yang digunakan untuk mendeskripsikan kejadian atau perubahan yang cepat atau bertahap dari tanda dan gejala gagal jantung yang cukup berat sehingga biasanya berujung pada rawat inap atau kunjungan ke bagian emergensi yang tidak terencana. Ada 2 jenis persentasi gagal jantung akut, yaitu gagal jantung akut yang baru terjadi pertama kali (*de novo*) dan gagal jantung dekompensasi pada gagal jantung kronis yang sebelumnya stabil.⁴³

7.2 TATALAKSANA

Tatalaksana diagnostik dan terapi farmakologis dan non farmakologis harus segera dilakukan secara paralel. Pasien dengan gagal jantung akut dilakukan triase perawatan berdasarkan ketidakstabilan hemodinamik dan beratnya penyakit kritis.⁴³



Gambar 7. 1 Manajemen pasien dengan curiga gagal jantung akut

7.3 PRESENTASI KLINIS

Terdapat 4 kelompok besar pembagian pasien dengan gagal jantung akut yang gejala dan tandanya bisa saling tumpang tindih (edema paru akut, dekompensasi gagal jantung, gagal jantung kanan terisolasi, syok kardiogenik). Pembagian ini didasarkan adanya tanda kongesti dan/atau hipoperfusi perifer yang membutuhkan terapi yang berbeda. Pembahasan terkait gagal jantung kanan terisolasi dan syok kardiogenik tidak dimasukkan kedalam panduan ini.⁴³

7.3.1 Edema Paru Akut

Edema paru akut berhubungan dengan kongesti paru. Kriteria klinis termasuk sesak dengan orthopnoea, gagal nafas (hipoksia-hiperkapnia), takipnu >25 nafas/menit, dan peningkatan usaha nafas. Tiga terapi jika ada indikasinya harus dilakukan. Pertama pemberian oksigen dengan cara *continuous positive airway pressure*, *positive pressure-ventilation* non invasif, dan/atau *high-flow nasal cannula*, dapat dimulai. Kedua, diuretik intra vena sebaiknya diberikan, dan ketiga, vasodilator intravena dapat diberikan jika tekanan darah sistolik tinggi untuk menurunkan afterload ventrikel kiri.⁴³

7.4 PENGGUNAAN AGEN DIURETIK LAIN

1. Thiazide

Rasionalisasi penggunaan thiazide pada GJA berdasarkan temuan peningkatan avditas natrium di nefron distal pada kasus penggunaan diuretik loop jangka panjang. Data mendukung efektivitas thiazide pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus <30 mL/menit, namun manfaatnya dirasakan lebih besar jika LFG >30 mL/menit. Hydrochlorthiazide dapat diberikan dengan dosis 25 – 100 mg per hari per oral.

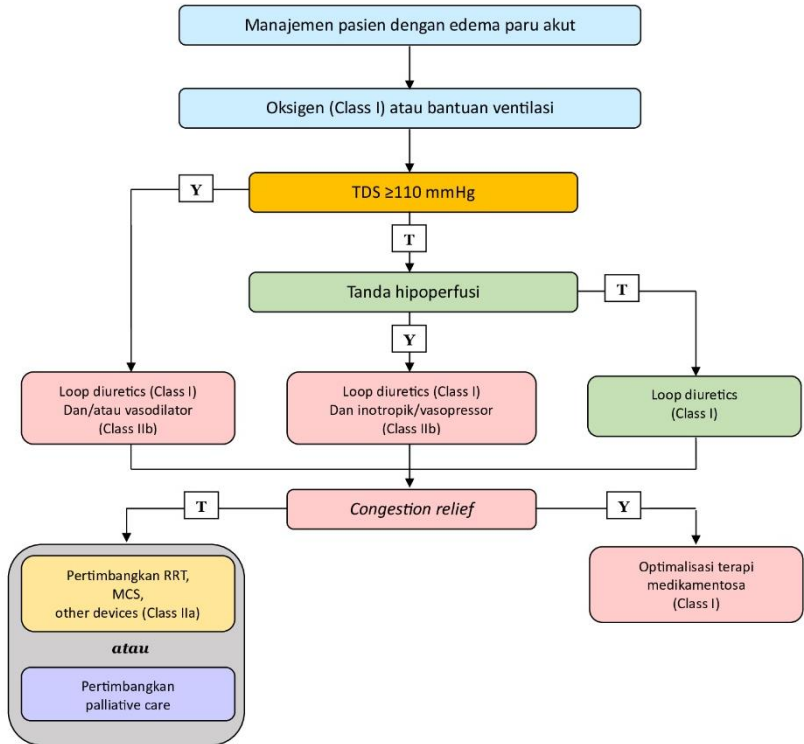
2. Acetazolamide

Acetazolamide adalah karbonik anhydrase yang menghambat reabsorpsi natrium di tubulus proksimal. Studi ADVOR, sebuah studi RCT pada pasien gagal jantung dekompensasi akut yang mengalami

kondisi *volume overload* menunjukkan pemberian acetazolamide 500 mg sebagai tambahan terapi diuretik loop dosis optimal dapat memperbaiki respon diuretik. Dosis acetazolamide dapat diberikan 250 – 375 mg per hari sampai dengan 500 mg.

3. Tolvaptan

Antagonis vasopressin menghambat reabsorpsi H₂O di nefron distal dengan menghambat efek arginin vasopressin yang menyebabkan menurunnya kana aquaporin lumen di duktus kolektivus ginjal. Hal tersebut menyebabkan peningkatan akuaresis tanpa menyebabkan natriuresis secara signifikan. Saat ini penggunaan tolvaptan pada pasien gagal jantung akut maupun dekompensasi gagal jantung dengan hiponatremia, atau disfungsi renal menghasilkan penurunan berat badan, sesak nafas, dan edema yang lebih bermakna. Dosis awal dapat diberikan 7,5 – 15 mg, namun pemberiannya harus dihentikan jika terjadi hipernatremia.



Gambar 7. 2 Tatalaksana edema paru akut

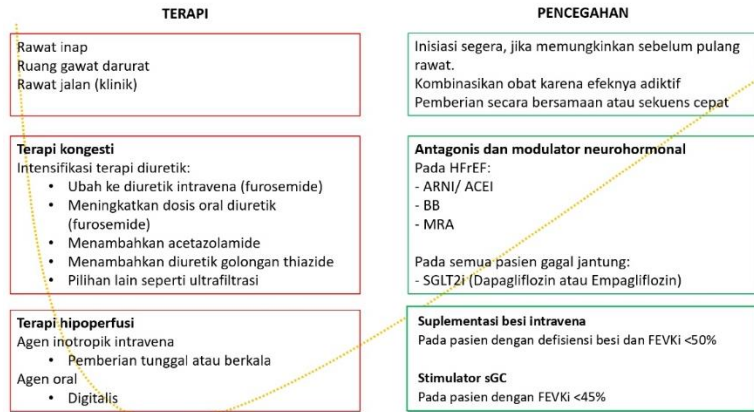
BAB VIII

DEKOMPENSASI GAGAL JANTUNG

8.1 DEKOMPENSASI GAGAL JANTUNG

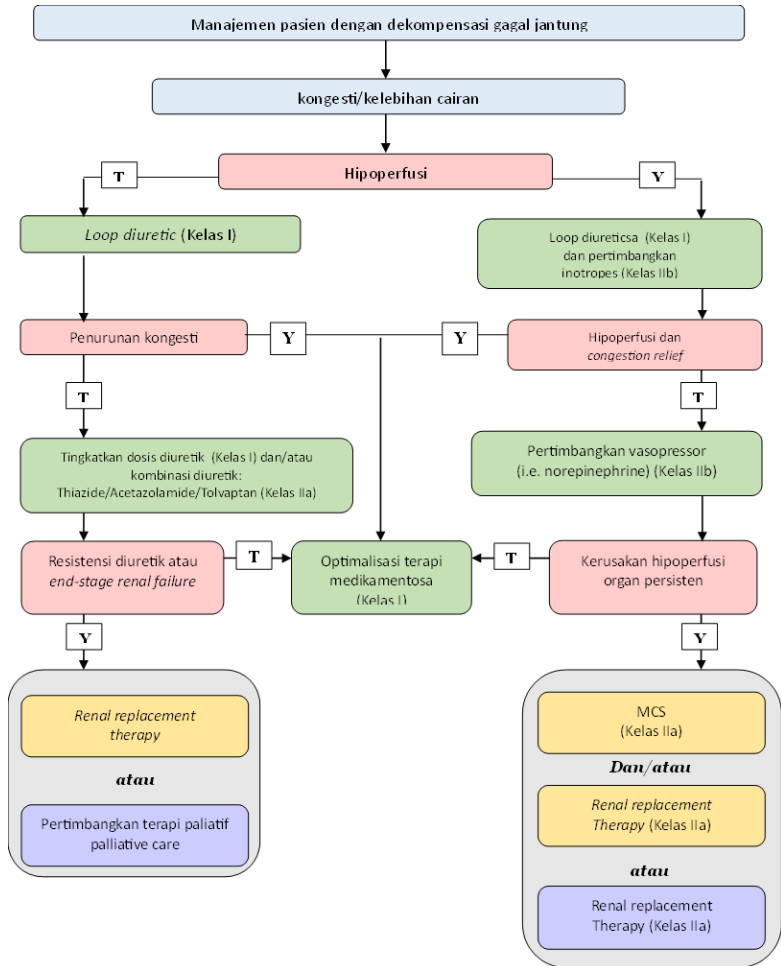
Didefinisikan sebagai perburukan progresif dari gejala dan tanda klinis gagal jantung pada pasien yang telah terdiagnosis gagal jantung sebelumnya, meskipun sedang dalam pengobatan, sehingga membutuhkan intensifikasi terapi terutama agen diuretik.¹⁰ Kondisi ini tidak meliputi gagal jantung dengan awitan baru ataupun yang dicetuskan oleh faktor spesifik semisal berbagai komorbiditas atau kepatuhan berobat yang buruk. Mekanisme yang mendasari terjadinya perburukan klinis ini seringkali adalah peningkatan kongesti dan progresifitas penyakit.⁵¹ Penanganan perburukan klinis ini dapat dengan rawat jalan melalui pemberian diuretik intravena berkala atau optimalisasi obat minum, kunjungan ke ruang gawat darurat, atau memerlukan rawat inap. Perburukan gagal jantung perlu untuk dikenali sebagai indikasi adanya progresifitas penyakit menuju tahapan baru yang lebih berat.²⁴ Selain itu tatalaksana yang tepat diperlukan untuk mencegah rawat inap, maupun luaran yang buruk lainnya.^{51,24}

Manajemen perburukan gagal jantung disesuaikan pada lokasi tatalaksana pasien, apakah di rawat inap, ruang gawat darurat, atau rawat jalan, dan berdasarkan profil risiko masing-masing pasien. Secara umum fokus manajemen meliputi terapi dari kondisi klinis yang ditemui serta pencegahan perburukan klinis dan perawatan ulang di kemudian hari.⁵¹



Gambar 8. 1 Tatalaksana perburukan gagal jantung

Kondisi tertentu dapat mempercepat progresifitas perburukan klinis dekomposisi gagal jantung oleh adanya cetusan tertentu, misalnya fibrilasi atrial dengan respon ventrikular cepat, infeksi, hipertensi emergensi, dll.¹⁰ Profil klinisnya dapat disebabkan karena progresifitas kongesti dengan atau tanpa disertai hipoperfusi. Tatalaksananya secara umum meliputi identifikasi dan penanganan faktor pencetus, strategi dekongesti, dan memperbaiki status hipoperfusi.⁴³



Gambar 8. 2 Algoritma dekompensasi gagal jantung

BAB IX

GAGAL JANTUNG DAN KOMORBIDITAS

9.1 TATALAKSANA GAGAL JANTUNG DAN KOMORBIDITAS

Penanganan komorbiditas (penyakit penyerta) merupakan hal yang sangat penting pada tatalaksana pasien dengan gagal jantung. Terdapat 4 alasan utama dalam hal ini, yaitu:

- a. Penyakit penyerta dapat mempengaruhi pengobatan gagal jantung itu sendiri
- b. Terapi untuk penyakit penyerta dapat memperburuk gejala dan kondisi gagal jantung (misalnya penggunaan obat diabetes tertentu seperti Thiazolidinediones)
- c. Obat yang digunakan untuk gagal jantung dan yang digunakan untuk penyakit penyerta dapat saling berinteraksi (misalnya penggunaan penyekat- β pada penderita asma berat), sehingga akan mengurangi kepatuhan pasien dalam berobat
- d. Sebagian besar penyakit penyerta berhubungan dengan keadaan klinis gagal jantung dan prognosis yang lebih buruk (misalnya diabetes, hipertensi, dll).

9.2 SINDROM KORONER KRONIK

Penyekat- β merupakan pilihan utama dalam tatalaksana penyakit penyerta ini. Pendekatan alternatif lainnya adalah dengan cara revaskularisasi.

Tabel 9. 1 Rekomendasi terapi farmakologis sindrom koroner kronik pada pasien gagal jantung

<p>Langkah 1: Penyakit-β, merupakan rekomendasi lini pertama untuk mengurangi angina karena obat ini juga memiliki keuntungan pada terapi gagal jantung Alternatif penyakit-β</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ivabradine, harus dipertimbangkan pada pasien dengan irama sinus yang intoleran terhadap penyakit-β untuk menghilangkan angina • Nitrat per oral atau transkutan, harus dipertimbangkan pada pasien yang intoleran terhadap penyakit-β, untuk menghilangkan angina • Amlodipin, harus dipertimbangkan pada pasien yang intoleran terhadap penyakit-β, untuk menghilangkan angina • Nicorandil, dapat dipertimbangkan pada pasien yang intoleran terhadap penyakit-β, untuk menghilangkan angina
<p>Langkah 2: Menambahkan obat anti angina Berikut adalah obat yang dapat ditambahkan pada penyakit-β, bila kombinasi tidak direkomendasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penambahan ivabradine direkomendasikan bila angina persisten walaupun sudah mendapat pengobatan dengan penyakit-β atau alternatifnya, untuk menghilangkan angina • Penambahan nitrat per oral atau transkutan, direkomendasikan bila angina persisten walaupun sudah mendapat pengobatan dengan penyakit-β atau alternatifnya, untuk menghilangkan angina • Penambahan amlodipin, direkomendasikan bila angina persisten walaupun sudah mendapat pengobatan dengan penyakit-β atau alternatifnya, untuk menghilangkan angina • Penambahan nicorandil dapat dipertimbangkan bila angina persisten walaupun sudah mendapat pengobatan dengan penyakit-β atau alternatifnya, untuk menghilangkan angina
<p>Langkah 3: Revaskularisasi koroner Revaskularisasi koroner direkomendasikan bila angina persisten walaupun sudah mendapat dua obat anti angina Alternatif revaskularisasi koroner: obat angina ke-3 dari yang telah disebutkan diatas dapat dipertimbangkan bila angina persisten walaupun sudah mendapat dua obat anti angina Diltiazem dan verapamil tidak direkomendasikan karena bersifat inotropik negatif, dan dapat memperburuk kondisi gagal jantung</p>

9.3 HIPERTENSI

Hipertensi berhubungan dengan peningkatan risiko menjadi gagal jantung. Terapi antihipertensi secara jelas menurunkan angka kejadian gagal jantung (kecuali penghambat adreno reseptor alfa, yang kurang

efektif dibanding antihipertensi lain dalam pencegahan gagal jantung). Penghambat kanal kalsium (CCB) dengan efek inotropik negatif (verapamil dan diltiazem) tidak direkomendasikan untuk mengobati hipertensi pada pasien HFrEF (tetapi masih dapat digunakan pada HFpEF). Bila tekanan darah belum terkontrol dengan pemberian ACE-I/ARB, penyekat- β , MRA dan diuretik, maka hidralazin dan amlodipine dapat diberikan. Pada pasien dengan gagal jantung akut, direkomendasikan pemberian nitrat untuk menurunkan tekanan darah.

Tabel 9. 2 Rekomendasi terapi hipertensi pasien gagal jantung NYHA fc II-IV dan disfungsi sistolik

<p>Langkah 1</p> <p>Satu atau lebih dari ACE-I/ARB, penyekat-β, dan MRA direkomendasikan sebagai terapi lini pertama, kedua dan ketiga, secara berurutan, karena memiliki keuntungan yang saling berhubungan dengan gagal jantung.</p>
<p>Langkah 2</p> <p>Diuretik tiazid atau bila pasien dalam pengobatan diuretik tiazid, diganti dengan diuretik loop direkomendasikan bila hipertensi persisten walaupun sudah mendapat terapi kombinasi ACE-I/ARB, penyekat-β dan MRA.</p>
<p>Langkah 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipin, direkomendasikan bila hipertensi persisten walaupun sudah mendapat terapi kombinasi ACE-I/ARB, penyekat-β, MRA dan diuretik • Hidralazin, direkomendasikan bila hipertensi persisten walaupun sudah mendapat terapi kombinasi ACE-i/ARB, penyekat-β, MRA dan diuretik • Antagonis adrenoreseptor alfa TIDAK direkomendasikan, karena masalah keselamatan (retensi cairan, aktivasi neurohormonal, perburukan gagal jantung)

9.4 DIABETES

Diabetes merupakan penyakit penyerta yang sangat sering terjadi pada gagal jantung dan berhubungan dengan perburukan prognosis serta status fungsional. Perburukan akibat diabetes dapat dicegah dengan pemberian ACE-I/ARB. Penyekat- β bukan merupakan kontraindikasi pada diabetes dan memiliki efek yang sama dalam memperbaiki prognosis pada pasien diabetes maupun non diabetes. Golongan Tiazolidinedion (glitazon) dan saxagliptin menyebabkan retensi garam dan cairan serta meningkatkan perburukan gagal jantung dan hospitalisasi, sehingga pemberiannya harus dihindari.

Metformin tidak direkomendasikan bagi pasien dengan gangguan ginjal atau hati yang berat, karena risiko asidosis laktat. Obat golongan penghambat SGLT2 menurunkan mortalitas dan angka rawat inap berulang akibat gagal jantung pada pasien diabetes dan tanpa diabetes.

Tabel 9. 3 Rekomendasi tatalaksana gagal jantung pada pasien diabetes

1.	ACE-I/ARB, Penyekat- β direkomendasikan pada pasien diabetes dengan gagal jantung untuk menurunkan mortalitas dan perawatan ulang rumah sakit.
2.	MRA, direkomendasikan pada pasien diabetes dan gagal jantung, yang telah mendapat ACE-I/ARB, penyekat- β yang masih dengan NYHA II-IV untuk mengurangi risiko perburukan gagal jantung dan perawatan ulang rumah sakit
3.	Tiazolidinedion dan saxagliptin harus dihindari pada pasien diabetes dengan gagal jantung, karena akan menyebabkan retensi cairan
4.	Metformin atau penghambat SGLT2 direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien gagal jantung dengan fungsi ginjal yang normal dan fungsi ginjal harus dievaluasi secara berkala;

9.5 DISFUNGI GINJAL DAN SINDROMA KARDIORENAL

Laju filtrasi glomerulus akan menurun pada sebagian besar pasien gagal jantung, terutama pada stadium gagal jantung yang lanjut (*advanced*). Fungsi renal merupakan prediktor independen yang kuat bagi prognosis pasien gagal jantung. Penghambat renin-angiotensin-aldosteron (ACE-I/ARB, MRA) biasanya akan menyebabkan penurunan ringan laju filtrasi glomerulus, namun hal ini jangan dijadikan alasan penghentian terapi obat-obat tersebut, kecuali terjadi penurunan yang sangat signifikan. Sebaliknya, bila terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus yang signifikan, maka harus dipikirkan adanya stenosis arteri renalis. Hipotensi, hiponatremia, dan dehidrasi juga dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal. Hal lain yang juga dapat menurunkan fungsi ginjal adalah hipervolume, gagal jantung kanan dan kongesti vena ginjal. Sedangkan obat-obatan yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal antara lain NSAID, beberapa antibiotik (gentamicin, trimethoprim), digoksin, dan tiazid.

Sindrom kardiorenal merupakan suatu kondisi terjadinya gangguan jantung dan ginjal dimana disfungsi akut ataupun kronik pada satu organ akan menyebabkan disfungsi akut maupun kronik pada organ

lainnya. Jika terjadi disfungsi ginjal dalam penanganan gagal jantung maka prognosinya adalah buruk.

Berikut adalah klasifikasi sindrom kardiorrenal berdasarkan mekanisme patofisiologi yang mendasarinya, diambil dari Konsensus *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*.

Tabel 9. 4 Sindrom kardiorrenal berdasarkan mekanisme patofisiologi

Tipe	Sindrom	Patofisiologi
I	<i>Acute Cardiorenal Syndrome</i>	Penurunan fungsi jantung akut (<i>acute cardiogenic shock</i> atau ADHF – <i>acute coronary syndrome/ACS</i>) yang menyebabkan <i>acute kidney injury (AKI)</i>
II	<i>Chronic Cardiorenal Syndrome</i>	Penurunan fungsi jantung kronik (gagal jantung kongestif) yang menyebabkan penyakit ginjal kronik (PGK)
III	<i>Acute Renocardiac Syndrome</i>	Penurunan fungsi ginjal akut (iskemik atau glomerulonefritis) menyebabkan gangguan jantung akut (aritmia, iskemia, infark)
IV	<i>Chronic Renocardiac Syndrome</i>	Penurunan fungsi ginjal kronik (iskemik atau glomerulonefritis kronik) menyebabkan gangguan jantung kronis (LVH/ <i>left ventricular hypertrophy</i> , gagal jantung)
V	<i>Secondary Cardiorenal Syndrome</i>	Kondisi sistemik (diabetes melitus, sepsis) menyebabkan gangguan kedua organ

Yang lebih menjadi perhatian dalam diskusi ini adalah sindrom kardiorrenal tipe 1 dan 2. Amat penting untuk membedakan penurunan fungsi ginjal yang terjadi adalah akibat penyakit ginjal yang mendasarinya dan gangguan fungsi ginjal sekunder akibat komplikasi jantung. Perlu diingat bahwa penurunan fungsi ginjal dapat terjadi akibat gangguan pre-renal (yaitu semua kondisi yang menyebabkan hipoperfusi ke ginjal perburukan termasuk gagal jantungnya sendiri), renal (termasuk pemakaian obat-obatan nefrotoksik, glomerulonefritis, dan sebagainya) serta post-renal (meliputi semua gangguan obstruksi di sepanjang traktus urinarius).

Identifikasi faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perburukan sindrom kardiorrenal juga penting, antara lain hipertensi, diabetes, atherosklerosis, usia lanjut, nilai batas bawah kreatinin yang meningkat, tekanan darah sistolik rendah dan penurunan fraksi ejeksi

ventrikel kiri. Optimalisasi pengobatan gagal jantung merupakan prinsip utama pengobatan sindrom kardiorenal. Antara lain optimalisasi diuretik, penggunaan vasodilator, inotropik jika disertai dengan penurunan tekanan darah (syok kardiogenik), serta ultrafiltrasi dipertimbangkan pada pasien gagal jantung akut (ADHF) yang resisten terhadap terapi diuretik.

Diperlukan pendekatan multidisiplin untuk terapi gagal jantung terutama pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Pendekatan multidisiplin *cardioneephrology* sangat penting dalam manajemen bersama pasien dengan sindrom kardiorenal dengan penekanan pada kondisi/prioritas pasien dan dokter.

9.6 KOMORBIDITAS LAIN

9.6.1 Defisiensi besi

Defisiensi besi didefinisikan sebagai konsentrasi ferritin <100 µg/L atau 100-300 µg/L dengan saturasi transferrin <20%. Defisiensi besi dapat menyebabkan disfungsi muskular dan anemia pada gagal jantung. Beberapa studi menunjukkan terapi pengganti besi intravena memperbaiki kelas fungsional NYHA, tes jalan 6 menit, dan kualitas hidup. Studi FAIR HF dan AFFIRM AHF membuktikan pemberian terapi besi intravena menurunkan angka rawat inap berulang pada gagal jantung. Dari studi IRONOUT HF, pemberian terapi besi oral tidak menunjukkan hasil yang baik. Terpi dengan eritropoetin juga tidak direkomendasikan sebagai terapi anemia pada gagal jantung.

9.6.2 Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma dan penyakit paru interstisial.

Penyakit paru yang paling sering sebagai komorbid gagal jantung adalah penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma dan penyakit paru interstisial. Ketiga penyakit tersebut dapat mengakibatkan kesulitan dalam mendiagnosis gagal jantung karena kemiripan manifestasi klinis. Pada pasien gagal jantung, dianjurkan untuk dilakukan penapisan PPOK dan asma melalui pemeriksaan spirometri.²²⁻²⁵ Diagnosis pasti PPOK adalah rasio volume ekspirasi paksa pada satu detik pertama dan kapasitas vital paksa (FEV1/FVC) <0,70 post

bronkodilator. Penapisan penyakit paru interstisial dapat dilakukan melalui pemeriksaan High Resolution CT (HRCT) toraks non-kontras dan pemeriksaan fungsi paru berupa spirometri dan *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* (DLCO) atau kapasitas difusi paru. Pasien kombinasi PPOK atau asma atau penyakit paru interstisial dengan gagal jantung memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang memiliki salah satu dari penyakit tersebut. Penanganan PPOK meliputi terapi oksigen adekuat, inhalasi bronkodilator, inhalasi kortikosteroid dan antibiotik bila terdapat infeksi. Bronkodilator untuk pasien PPOK dan asma yaitu golongan antikolinergik, β_2 agonis, atau golongan *xanthin*. Golongan *xanthin* terbukti kurang efektif dan efek sampingnya dapat lebih besar sehingga pilihan utama adalah inhalasi golongan antikolinergik dan golongan β_2 agonis. Bila tidak tersedia bronkodilator inhalasi dan bronkodilator perlu diberikan, maka dapat diberikan bronkodilator oral atau intravena dengan sebaiknya diberikan dalam dosis kecil terlebih dahulu dan jika efek kardiovaskulernya muncul harus segera dihentikan. Kortikosteroid sistemik dapat menyebabkan retensi natrium dan cairan dan akan memperburuk gagal jantung. Penggunaan penyekat- β memiliki risiko bronkospasme akut, penurunan fungsi paru dan peningkatan hiperresponsivitas jalan napas, oleh karena itu dianjurkan penggunaan penyekat β kardioselektif. Penanganan penyakit paru interstisial berupa pemberian antifibrotik oral dapat diberikan bersamaan dengan obat-obatan gagal jantung.

9.6.3 Kanker

Beberapa obat kemoterapi (antrasiklin dan trastuzumab) dapat menyebabkan atau memperburuk disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung. Deksraksosan dapat memberikan proteksi jantung bagi pasien yang menerima terapi antrasiklin. Evaluasi fraksi ejeksi pra dan paska kemoterapi merupakan hal yang penting untuk dikerjakan. Pada pasien kemoterapi yang mengalami gagal jantung maka kemoterapi

harus dihentikan dan mendapat terapi standar gagal jantung sebagaimana seharusnya.

9.6.4 Disfungsi erektil

Disfungsi erektil harus diterapi sebagaimana mestinya. Pemberian penghambat fosfordiesterase-5 (sildenafil) bukan merupakan kontraindikasi, kecuali pada pasien yang mendapat nitrat rutin. Beberapa studi menunjukkan bahwa obat ini juga dapat memberikan efek hemodinamik yang menguntungkan bagi pasien HF_rEF, namun pada HF_pEF pemberian obat ini harus berhati-hati, karena beberapa studi menyatakan bahwa obat ini dapat menyebabkan gangguan pada LVOT (*Left Ventricle Outflow Tract*).

9.6.5 Obesitas

Pasien gagal jantung dengan obesitas dianjurkan untuk mencapai berat badan ideal, namun proses untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal harus dilakukan secara hati-hati dalam kondisi pasien stabil, misalnya pasien masih muda, mengalami obes berat, dan mengalami komplikasi akibat kegemukan. Pasien gagal jantung dengan berat badan normal dan berat badan lebih dianjurkan untuk menjalani gaya hidup sehat dan aktif, meliputi konsumsi diet seimbang (*healthy balanced diet*) dalam jumlah cukup dan melakukan aktivitas fisik serta cukup tidur dan menghindari stress. Aktivitas fisik harus dilakukan sesuai dengan rekomendasi dari dokter Spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi.

Manajemen berat badan pasien gagal jantung memberikan tantangan tersendiri, karena keterbatasan aktivitas fisik, anoreksia, dan kondisi kelebihan cairan yang mungkin terjadi pada pasien yang dapat mengganggu pengukuran. Oleh sebab itu, panduan manajemen berat badan pada pasien gagal jantung dengan obesitas adalah:

- 1) Target penurunan berat badan sebesar 5-10%.
- 2) Modifikasi diet^{26,68,55}
 - a) Pasien berat obesitas diberikan kalori sesuai kebutuhan dengan pola sehat dan komposisi seimbang, perbanyak asupan buah

dan sayur, menjaga asupan garam tidak berlebih (maksimal 1 sendok teh per hari).

- b) Pasien dianjurkan menghindari asupan tinggi kalori, tinggi gula dan lemak, dan makanan instan.
- c) Diet diberikan secara individual sesuai dengan nilai sosial budaya dan preferensi pasien
- d) Apabila perlu restriksi kalori, dapat dilakukan sebesar 500 kkal/hari.
- e) Diet ketogenik, *intermittent fasting*, diet sangat rendah kalori tidak direkomendasikan

3) *Behavioural therapy*

Behavioral Nutrition Counseling atau konseling perilaku untuk manajemen berat badan meliputi:⁵⁵

- a) Pemantauan mandiri (asupan makanan, aktivitas fisik, dan berat badan)
- b) Penetapan tujuan
- c) Edukasi (tatap muka, menggunakan bantuan perangkat teknologi)
- d) Strategi pemecahan masalah
- e) Pengontrolan stimulus
- f) Kontrak perilaku (*behavioural contracting*)
- g) Kontrol stress
- h) *Cognitive restructuring*
- i) Wawancara motivasi
- j) Dukungan sosial
- k) Bila diperlukan, dilakukan evaluasi, konseling, dan terapi psikologis

4) Obat antiobesitas

Apabila memerlukan medikamentosa, penggunaan orlistat masih dapat dipertimbangkan pada pasien stabil dan gagal jantung yang tidak berat, dengan dosis 120 mg, tiga kali sehari, secara oral, sebelum makan, diberikan selama 3 bulan pertama. Jika terdapat penurunan BB >5% pada non-DM atau >3% pada DM terapi dapat dilanjutkan. Lakukan pemeriksaan fungsi hati berkala saat evaluasi

3 bulan terapi. Kriteria keberhasilan terapi ditandai dengan penurunan berat badan (BB) sebanyak 2,9-3,4% selama 1 tahun. Jika pasien tidak responsif atau terdapat penurunan fungsi hati terapi dihentikan.

5) Pembedahan

Pembedahan bariatrik (tipe *sleeve gastrostomy*) dapat dipertimbangkan pada pasien gagal jantung dengan obesitas berat (IMT >30 kg/m²), dengan NYHA Fc II-III dengan atau tanpa LVAD, dengan kondisi adipositas dapat mengganggu proses dan luaran tranplantasi jantung yang akan dijalankan.

9.6.6 Geriatri

Prevalensi gagal jantung meningkat pada geriatri, yakni 6% pada usia 60-79 tahun hingga 14% pada usia ≥ 80 tahun.⁹² Karakteristik klinis pasien geriatri disertai berbagai komorbiditas lain yang menyertai membuat penegakkan diagnosis gagal jantung pada pasien geriatri menjadi kompleks. Gejala dan tanda yang timbul kadang tidak khas. Identifikasi detil dari semua gejala, tanda atau penunjang lain dan konfirmasi dengan pemeriksaan ekokardiografi dibutuhkan dalam menegakkan diagnosis gagal jantung pada geriatri.

Ortopnoe dan paroksismal nokturnal dyspnea merupakan manifestasi klinis yang paling sering timbul. Kadar NT-proBNP dapat digunakan sebagai pendukung diagnosis dan panduan terapi; kadar NT-proBNP yang normal dapat mengeksklusi diagnosis gagal jantung, namun peningkatan kadar NT-proBNP juga dapat terjadi pada geriatri dan beberapa kondisi komorbid lain.

Untuk mencapai target/tujuan terapi yang diharapkan, manajemen gagal jantung pada geriatri harus mempertimbangan 4 domain, yakni kondisi medis, status fungsional, status kognitif dan emosi, dan lingkungan sosial.

Tabel 9. 5 Empat domain manajemen gagal jantung pada geriatri

DOMAIN	EVALUASI	PERTIMBANGAN
1. KONDISI MEDIS	Multimorbiditas (adanya 2 atau lebih kondisi medis kronis)	Pertimbangkan multimorbiditas untuk menentukan prognosis dalam memberikan intervensi (farmakologi maupun prosedur); manfaat dan risiko terhadap angka harapan hidup
	Polifarmasi (konsumsi lebih dari 4 jenis obat), berhubungan dengan meningkatnya risiko jatuh, hospitalisasi dan disabilitas	<ul style="list-style-type: none"> - Lakukan rekonsiliasi semua obat yang sedang dikonsumsi - Pertimbangan interaksi obat dan efek samping obat yang diberikan - Hentikan obat-obatan dengan manfaat yang minimal atau berpotensi membahayakan, dapat menggunakan kriteria STOPP/START (<i>Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment</i>) - Keputusan untuk menghentikan obat berdasarkan preferensi pasien dan pertimbangan dokter
	Status nutrisi	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluasi dapat menggunakan instrumen <i>Mini Nutritional Status (MNA)- short form</i> - Kaheksia kardiak (penurunan berat badan 5 %-10% dalam 12 bulan disertai dengan penurunan kekuatan otot, <i>fatigue</i>, penurunan nafsu makan dan penurunan massa tubuh kering/<i>lean body mass</i>) meningkatkan mortalitas hingga 40% - Obesitas sarkopenia, yakni massa otot 2 atau lebih di bawah SD (standar deviasi) dan massa lemak >60% dibandingkan rata-rata dewasa muda-sehat – sesuai dengan umur), yang diukur dengan <i>dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)</i>, meningkatkan risiko disabilitas. - Diet DASH (<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>) dan diet Mediterania direkomendasikan karena mengandung komposisi protein dan mikronutrien yang cukup - Restriksi natrium tidak direkomendasikan pada pasien lansia karena meningkatkan risiko hiponatremi Asupan yang direkomendasikan adalah 3-5 g/hari - Konseling diet individu diperlukan pada pasien geriatri dengan gagal jantung

DOMAIN	EVALUASI	- PERTIMBANGAN
2. STATUS FUNGSIONAL	Status fungsional, menggunakan instrument <i>ADL (Activity of Daily Living)/IADL (Instrumental Activity of Daily Living)</i>	- Penting untuk evaluasi progresifitas penyakit dan target program rehabilitasi
	Risiko jatuh dan sinkope	- Faktor risiko jatuh antara lain usia lanjut, status <i>frailty</i> /kerentaan, gangguan kognitif, restriksi garam/air, multimorbiditas dan polifarmasi - Menjadi pertimbangan untuk menentukan kapasitas aktivitas aerobik
	Status <i>Frailty/kerentaan</i> dapat dinilai dengan kuesioner <i>FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, and Loss of Weight)</i> , kekuatan genggam tangan (dinilai dengan <i>handgrip dynamometer</i>), <i>Timed Up and Go test</i> dan <i>gait speed test</i>	- <i>Frailty</i> meningkatkan risiko penurunan kapasitas fungsional, disabilitas, hospitalisasi dan mortalitas - Program rehabilitasi kardiak bermanfaat untuk HFREF maupun HFpEF kompensata dengan <i>frailty</i> , karena meningkatkan kapasitas fisik dan meningkatkan kualitas hidup - Perbaiki penyebab kardiovaskular dan non kardiovaskular yang menyebabkan perburukan status <i>frailty</i>
3. STATUS KOGNITIF DAN EMOSI	Status kognitif dengan skrining singkat <i>Mini COG</i> (terdiri dari tes mengingat-mengulang kata/ <i>word recall</i> dan menggambar jam/ <i>clock drawing</i>) atau pemeriksaan yang lebih lengkap dengan <i>Montreal Cognitive Assessment (MOCA)</i> atau	- Gagal jantung meningkatkan risiko gangguan kognitif yang disebut sindrom kardio-serebral - Domain gangguan kognitif pada pasien gagal jantung: memori, kemampuan belajar, fungsi eksekutif dan atensi kompleks - Optimalisasi terapi gagal jantung dan <i>sleep apneu</i> dapat memperbaiki fungsi memori dan eksekutif - Gangguan kognitif dan depresi menyebabkan gangguan komunikasi dan kemampuan merawat diri sehingga peran pelaku rawat/pendamping pasien menjadi sangat penting.

DOMAIN	EVALUASI	- PERTIMBANGAN
	MMSE (<i>Mini Mental State Examination</i>)	-
	Delirium	<ul style="list-style-type: none"> - Delirium meningkatkan risiko mortalitas, rehospitalisasi dan ketergantungan - Tatalaksana non farmakologi pada delirium antara lain re-orientasi, mobilisasi dini, rehabilitasi terapeutik, nutrisi, higiene tidur, adaptasi fungsi pendengaran dan penglihatan
	Status emosi/afek dengan kuesioner <i>Geriatric Depression Scale-15</i> (GDS -15)	<ul style="list-style-type: none"> - Depresi meningkatkan risiko hospitalisasi, penurunan kualitas hidup, ketergantungan dan mortalitas - Intervensi non farmakologis yang bermanfaat adalah latihan dan terapi kognitif dan perilaku (<i>cognitive behavioral therapy</i>) - Optimalisasi terapi gagal jantung yang dapat meningkatkan aliran darah serebral dapat memperbaiki gejala depresi - Pemberian obat antidepresan golongan <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i> (SSRI) tidak membawa manfaat - Melibatkan psikolog atau psikiater jika diperlukan
4. LINGKUNGAN SOSIAL	Dukungan sosial seperti keluarga, masalah keuangan dan adanya isolasi sosial	<ul style="list-style-type: none"> - Isolasi sosial meningkatkan risiko penyakit kronik dan infeksi, penurunan fungsi kognitif dan fungsional, kualitas hidup yang buruk dan mortalitas. - Intervensi isolasi sosial antara lain membina relasi pasien dengan keluarga atau lingkungan sosial terdekat, pemberdayaan pelaku rawat informal, perawatan transisional atau <i>homecare</i> setelah perawatan rumah sakit dan pertimbangan biaya dalam meresepkan obat.
	Beban pendamping atau pelaku rawat	<ul style="list-style-type: none"> - Identifikasi gangguan kesehatan, status fungsional, keuangan dan mental – emosi pelaku rawat yang berpotensi menimbulkan <i>burn – out</i>. - Pelaku rawat dengan beban tinggi berhubungan dengan perburukan gejala pasien dan penurunan kualitas hidup pasien

Disadur dari: *Journal of the American College of Cardiology Foundation 2017.*

Tabel 9. 6 Contoh skrining status *frailty*/kerentanan dengan kuesioner FRAIL

Karakteristik	Pengukuran
FATIGUE	Dalam 4 minggu terakhir, berapa banyak waktu/seberapa sering Anda merasakan kelelahan ? <i>Skor 1 jika jawaban “setiap waktu” atau “sebagian besar waktu”, selain itu skor 0</i>
RESISTANCE	Apakah Anda mengalami kesulitan untuk naik tangga sebanyak 10 undakan secara mandiri tanpa beristirahat dan tanpa menggunakan alat bantu? <i>Ya : skor 1, Tidak Skor : 0</i>
AMBULATION	Apakah Anda mengalami kesulitan untuk berjalan beberapa ratus meter sendiri dan tanpa alat bantu? <i>Ya: 1 Tidak:0</i>
ILLNESS	Apakah dokter pernah mengatakan kepada Anda tentang penyakit Anda (11 penyakit utama: Hipertensi, Diabetes, Kanker [selain kanker kulit minor], penyakit paru kronis, serangan jantung, gagal jantung kongestif, nyeri dada, asma, nyeri sendi, stroke dan penyakit ginjal?) <i>0-4 penyakit : 0</i> <i>5-11 penyakit : 1</i>
LOSS OF WEIGHT	“Berapa berat badan Anda tanpa alas kaki saat ini? Satu tahun yang lalu, berapa berat badan Anda dengan baju tanpa alas kaki? Keterangan perhitungan berat badan dalam persen: Berat badan 1 tahun yang lalu – berat badan sekarang dikali 100% <i>Bila hasil >5%: 1</i> <i>Bila hasil <5%: 0</i>

* Interpretasi Hasil: *Robust/Fit* jika skor 0, *Prefrail*: skor 1-2, *Frail*: Skor 3-5
Disadur dari: J Nutr Health Aging. 2012.

Untuk terapi farmakologi gagal jantung pada geriatri, penyekat β 1-selektif merupakan obat lini pertama gagal jantung sistolik. Dosis terkecil yang direkomendasikan dapat dimulai untuk mencegah efek samping seperti bradikardia atau hipotensi, kemudian dititrasi dalam jangka waktu minimal 2 minggu hingga mencapai dosis optimal. *Angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACE-I) diberikan mulai dosis rendah, sedangkan ARB hanya diberikan jika pasien intoleran atau alergi terhadap ACE-I (batuk, *rash* atau angioedema). ARNI dan Ivabradine dapat diberikan sesuai indikasi, dengan efikasi dan risiko efek samping yang sama untuk semua umur. Terapi MRA membutuhkan pengawasan ketat pada geriatri untuk mencegah efek

samping hiperkalemia, gangguan ginjal dan hipotensi). Untuk gagal jantung diastolik atau HFpEF, selain terapi diuretik sebagai terapi simtomatik, bukti mengenai manfaat dari ACE-I/ARB atau penyekat β untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas masih terbatas.

Prosedur intervensi *Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD)* memiliki efikasi yang sama untuk mencegah kematian (*all cause death*) dibandingkan kelompok usia <60 tahun, dengan mempertimbangkan komorbiditas, angka harapan hidup dan kualitas hidup. Bukti efikasi prosedur *Cardiac Resynchronization Therapy (CRT)* dan *Left Ventricular Assist Device (LVAD)* masih minim untuk pasien geriatri, namun usia bukan merupakan suatu kontraindikasi absolut untuk dilakukannya prosedur tersebut.

Untuk menentukan target perawatan akhir pasien geriatri yang kompleks, diperlukan diskusi interdisiplin antar tenaga medis dan diskusi dengan pasien dan keluarga dengan pendekatan nilai (*value-based*). Sedangkan keputusan medis interdisiplin dibuat berdasarkan nilai proporsional (*proportional value*) antara luaran kesehatan yang diharapkan dengan risiko efek samping dan biaya. Keterlibatan tim terpadu geriatri dan tenaga kesehatan di komunitas bermanfaat untuk dukungan dan pengawasan jangka panjang pasien dan keluarganya. Perawatan paliatif perlu dipertimbangkan pada pasien geriatri dengan gagal jantung stadium lanjut yang simtomatik, dengan tujuan meningkatkan kualitas hidup melalui kontrol gejala, dukungan terhadap masalah psikososial, dukungan pelaku rawat, pemanfaatan asuransi untuk pembiayaan kesehatan, dan *end-of life care*. Terapi paliatif pada gagal jantung stadium lanjut meliputi terapi farmakologi (opiod, pemberian inotropik kontinu, antidepresan) dan terapi nonfarmakologi, seperti hemofiltrasi, latihan dan intervensi psikologis.

9.6.7 Obstructive sleep apnea (OSA)

Obstructive sleep apnea (OSA) adalah bagian dari *sleep-disordered breathing*, ditandai dengan obstruksi saluran pernapasan atas hilang timbul atau terus menerus selama tidur yang mengakibatkan berkurangnya frekuensi pernapasan dapat berupa obstruksi parsial

(hipopnea/*snoring*) atau total (*apnea*) yang diikuti dengan *arousal* (terbangun/terbatuk/tersedak) sehingga terjadi rasa kantuk yang berlebihan di siang hari (*excessive daytime sleepiness*). OSA merupakan salah satu faktor komorbid terhadap penyakit lain seperti hipertensi, aritmia jantung, infark miokard, gagal jantung, stroke, dan penurunan kemampuan kognitif.

Javaheri et al melakukan pemeriksaan polisomnografi pada 81 laki-laki dengan gagal jantung, sebanyak 11 % terdiagnosis OSA. Sekitar 35% pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal, dan 30% pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun, memiliki OSA. Sebuah penelitian pada 709 pasien melaporkan bahwa pasien OSA secara independen memiliki peluang 2,38 kali lebih besar memiliki gagal jantung dibandingkan dengan kontrol. Pada pasien dengan diagnosis gagal jantung, adanya OSA yang tidak ditangani dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih besar. Faktor–faktor yang berperan pada OSA terlampir pada tabel di bawah ini.

Tabel 9. 7 Faktor-faktor yang berperan pada OSA

Umum	<ul style="list-style-type: none"> • Obesitas (IMT >30 kg/m²) • Lingkar leher >42,5 cm • Jenis kelamin (Pria >Wanita) • Riwayat OSA pada keluarga • Pasca menopause
Genetik atau kongenital	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom Down • Sindrom Pierre-Robin • Sindrom Marfan
Penyakit patologi hidung dan faring	<ul style="list-style-type: none"> • Rinitis • Polip nasi • Hipertrofi tonsil dan adenoid • Deviasi septum nasi
Penyakit lain	<ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Hipotiroid
Variasi anatomi kraniofasial	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormalitas sendi temporomandibular • Mikrognatia • Retrognatia • Makroglosia • Abnormalitas palatum • Kraniosinostosis

OSA dapat merusak sistem kardiovaskular melalui mekanisme mekanik, kimia, neurohumoral, dan inflamasi. Penurunan tekanan

intratoraks meningkatkan tekanan transmural ventrikel kiri (LV) yang meningkatkan *afterload*. Penurunan tekanan ini meningkatkan aliran balik vena, menyebabkan distensi ventrikel kanan dan pergeseran ke kiri dari septum interventrikular sehingga terjadi penurunan pengisian LV sehingga berkurangnya *stroke volume*. OSA juga ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistemik akibat hipoksia, *arousal*, dan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis (SNA). Aktivitas saraf simpatis menyebabkan penurunan *stroke volume* karena adanya penekanan efek inhibitor simpatis dari reseptor paru akibat *apnea*, atau keduanya. Kombinasi peningkatan *afterload* LV dan detak jantung menyebabkan ketidakcocokan pasokan oksigen di miokard. Hal ini dapat menyebabkan iskemia jantung dan aritmia, dan secara kronis menyebabkan hipertrofi LV, dan gagal jantung.

Hipoksia pada OSA akan menimbulkan keadaan iskemia dan cedera reperfusi sehingga terjadi produksi *reactive oxygen species* (ROS). Dampak peningkatan kadar stres oksidatif disertai penurunan kadar anti oksidan akan mengaktifkan proses inflamasi sistemik dan menurunkan bioavailabilitas Nitrit Oksida (NO) pada endotel. Penderita OSA memiliki ekspresi sintesis NO endotel yang lebih tipis dan penanda stres oksidatif yaitu nitrotirosin yang meningkat.

Gambaran klinis pada OSA umumnya dikeluhkan oleh keluarga atau pasangan tidur dapat berupa mendengkur (*snoring*) 95%, periode henti napas saat tidur (*apnea*), tidur gelisah (*restless sleep/arousal*) 99%, dan tersedak saat tidur (*nocturnal choking*). Keadaan tersebut mengakibatkan rasa kantuk yang berlebihan di siang hari (*excessive daytime sleepiness*) 75% yang berkaitan dengan peningkatan frekuensi kecelakaan kendaraan bermotor. Manifestasi lain dapat berupa gangguan mental 58%, perubahan kepribadian 48%, impotensi 40%, sakit kepala 35%, dan nokturia 30%. Kondisi tersebut seringkali telah terjadi untuk beberapa lama sehingga mengganggu keluarga pasien dan pasien dipaksa berobat oleh keluarga. Penderita gagal jantung kongesti biasanya memiliki faktor *central sleep apnea* atau *obstructive sleep apnea*. Krieger dan Caples mengutip dari Sin, menyatakan dari 450 penderita gagal jantung kongesti (CHF), 32% memiliki OSA. Menurut

Chan seperti yang dikutip oleh Cramer et al. menyatakan 50% penderita gagal jantung diastolik memiliki nilai *Respiratory Disturbance Index* (RDI) yang abnormal.

Metode paling mendasar dalam mendiagnosis pasien OSA adalah dengan anamnesis mengenai pola tidur mereka secara langsung ataupun kepada pasangan tidurnya dengan menggunakan kuesioner yang komprehensif (kuesioner *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) dan STOP-BANG), pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiologi (radiografi sefalometrik dan radiografi leher lateral dari saluran napas) dan pemeriksaan penunjang khusus. Gabungan data yang akurat dari anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik dapat mengarahkan kepada indikasi untuk melakukan pemeriksaan baku emas OSA. Dianjurkan agar semua pasien dengan OSA sedang sampai berat harus menjalani evaluasi fungsi tiroid.

Polisomnografi adalah tes baku emas untuk mendiagnosis OSA dan menilai derajat berat OSA. Hasil pemeriksaan polisomnografi berupa AHI (*Apnea-Hypoapnea Index*) atau *Respiratory Disturbance Index* (RDI) yaitu frekuensi akumulasi terjadinya *apnea* dan hipopnea dalam 1 jam tidur. Berdasarkan nilai RDI dikategorikan sebagai berikut: (1) SDB, bila RDI kurang dari 5; (2) OSA ringan, bila RDI 5–14; (3) OSA sedang, bila RDI 15–30; dan (4) OSA berat, bila RDI lebih dari 30. Pemeriksaan polisomnografi meliputi 12 parameter untuk *sleep test* tipe 1, yaitu EEG, EOG, EMG, *microphone*, EKG, dua variabel pernapasan (aliran udara), saturasi oksigen, upaya bernapas (*belt* toraks, *belt* abdominal), monitor posisi tubuh dan monitor gerakan kaki yang dipasang pada otot tibialis anterior. *Sleep test* tipe 2 sama seperti tipe 1 tetapi dapat dilakukan di luar *sleep laboratorium*. *Sleep test* tipe 3 menggunakan alat yang mengukur parameter kardiopulmoner terbatas; dua variabel pernapasan (upaya bernapas dan aliran udara, saturasi oksigen, dan variabel jantung (denyut jantung atau EKG). *Sleep test* tipe 4 menggunakan alat yang hanya mengukur 1 atau 2 parameter, biasanya saturasi oksigen dan denyut nadi, atau dalam beberapa kasus, hanya aliran udara. Hal ini dapat menilai beratnya apnea, membantu pemilihan terapi dan evaluasi

hasil terapi. Selain itu dilakukan pemantauan saturasi oksigen darah terus menerus dan elektrokardiografi (EKG) berkelanjutan.

Terapi OSA membutuhkan waktu yang lama serta penanganan multidisiplin yang tujuan utamanya untuk mengurangi gejala serta menurunkan faktor risiko kardiovaskular. Rekomendasi tatalaksana pertama OSA adalah dengan terapi *continuous positive airway pressure* (CPAP). Alat ini membantu membuka saluran napas atas dengan membuat *air splint* yaitu menghembuskan aliran udara dengan tekanan positif dari udara normal dengan kadar oksigen 20% di sekitar kita. *The American College of Chest Physicians* merekomendasikan pemberian terapi CPAP kepada pasien dengan RDI lebih dari 30 dan untuk semua pasien RDI 5–30 yang bergejala. Pada pasien gagal jantung dengan OSA, terapi CPAP dapat meningkatkan fraksi ejeksi LV dan menurunkan angka RDI. Terapi CPAP dapat dikombinasikan dengan penurunan berat badan sehingga dapat menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi resisten dan pasien dengan OSA berat. Terapi CPAP memberikan hasil jangka panjang yang efektif apabila pasien patuh dan teratur memakai alat ini dengan *compliance* rata-rata 4–6 jam/malam selama 6 bulan. Ketidapatuhan pasien memakai CPAP seringkali akibat terdapatnya keluhan *claustrophobia*, nyeri kepala, rinitis, iritasi wajah atau hidung, aerofagia dan ketidaknyamanan, yang menjadi kendala pasien yang diterapi dengan CPAP.

Penggunaan *oral appliance* (OA) dapat digunakan pada pasien mendengkur primer dengan diagnosis OSA ringan-sedang dan yang menolak penggunaan CPAP. Pasien juga perlu melakukan perubahan gaya hidup seperti menurunkan berat badan, menghindari obat-obatan penenang, nikotin, alkohol dan kafein di malam hari. Pasien OSA direkomendasikan untuk tidur dalam posisi lateral dekubitus dan menghindari posisi terlentang. Tatalaksana medikamentosa pada OSA belum dapat dinilai sebagai tatalaksana efektif dikarenakan beberapa penelitian menunjukkan manfaat obat-obatan yang masih terbatas, begitupun tatalaksana gagal jantung belum diketahui memiliki efek dalam memperbaiki OSA, meskipun secara teori *cardiac output* yang

lebih besar dengan retensi cairan yang lebih sedikit dapat mengurangi perpindahan cairan, edema pernapasan atas dan kemungkinan kolaps yang dapat mengurangi OSA.

Pembedahan dapat menjadi pilihan tatalaksana OSA pada kasus tertentu, termasuk pada pasien gagal atau intoleran penggunaan CPAP. Tujuan pembedahan untuk mengurangi obstruksi anatomi saluran napas atas pada hidung, orofaring dan hipofaring. Indikasi operasi tergantung dari: (1) tingkat keparahan OSA dan adanya kondisi komorbid (contoh, aritmia, hipertensi); (2) tingkat keparahan gejala (contoh, *excessive daytime sleepiness* yang parah (bahkan ketika RDI ≤ 20 /jam)); (3) OSA dengan kelainan anatomi saluran napas; dan (4) kegagalan tatalaksana OSA konservatif. Tatalaksana pembedahan pada kasus OSA meliputi: *uvulopalatopharyngoplasty* (UPPP); *genioglossus advancement*; maksilamandibular *osteotomy*; *laser-assisted uvuloplasty* (LAUP); *radiofrequency ablation* pada palatum, lidah, dasar lidah; dan pembedahan dasar lidah serta implan palatum bahkan sampai dilakukan trakeostomi.

Tabel 9. 8 Kuesioner Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Kriteria		Nilai Mengantuk			
1	Duduk dan membaca	0	1	2	3
2	Menonton televisi	0	1	2	3
3	Duduk diam di tempat umum (di bioskop atau rapat)	0	1	2	3
4	Sebagai penumpang mobil selama 1 jam tanpa istirahat	0	1	2	3
5	Rebahan untuk istirahat sore ketika memungkinkan	0	1	2	3
6	Duduk dan berbicara dengan seseorang	0	1	2	3
7	Duduk tenang setelah makan siang tanpa minum alcohol	0	1	2	3
8	Saat mengemudi dan mobil berhenti beberapa menit dalam kemacetan	0	1	2	3
0 = Tidak pernah mengantuk 1 = Sedikit mengantuk 2 = Cukup mengantuk 3 = Sangat mengantuk dan tertidur		Nilai ESS ≥ 10 indikasi <i>daytime sleepiness</i> atau <i>sleep disorder</i>			

Tabel 9. 9 Kuesioner STOP-BANG⁵³

<i>Please answer the following questions by checking “yes” or “no” for each one</i>	Yes	No
Snoring (Do you snore loudly?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiredness (Do you often feel tired, fatigue, or sleepy during daytime?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observed Apnea (Has anyone observed that you stop breathing, or choke or gasp during your sleep?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
High Blood Pressure (Do you have or are you being treated for high blood pressure?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BMI (Is your body mass index more than 35 kg per m ² ?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Age (Are you older than 50 years?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neck Circumference (Is your neck circumference greater than 40 cm (15.75 inches)?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gender (Are you male?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score 1 point for each positive response.		
Scoring interpretation: 0 to 2 = low risk, 3 or 4 = intermediate risk, ≥ 5 = high risk		

Tabel 9. 10 Penilaian Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)

	Not a Problem	Very Mild Problem	Moderate Problem	Fairly Bad Problem	Severe Problem
1. Nasal congestion or stuffiness	0	1	2	3	4
2. Nasal blockage or obstruction	0	1	2	3	4
3. Trouble breathing through my nose	0	1	2	3	4
4. Trouble sleeping	0	1	2	3	4
5. Unable to get enough air through my nose during exercise or exertion	0	1	2	3	4
Total Score					
				Total score x 5 =	

Scoring interpretation:

- 0–5 = no nasal obstruction*
- <30 = mild nasal obstruction*
- <50 = moderate nasal obstruction*
- <80 = severe nasal obstruction*
- ≥80 = extreme nasal obstruction*

BAB X

OPTIMALISASI TERAPI GAGAL JANTUNG

Secara garis besar, terdapat beberapa faktor yang membatasi inisiasi dan optimalisasi terapi gagal jantung, diantaranya adalah fungsi ginjal, tekanan darah dan laju nadi yang rendah. Pemberian terapi gagal jantung secara bersamaan dapat meningkatkan risiko munculnya efek samping dimana pendekatan terapi berdasarkan fenotipe pasien sangatlah penting.⁷¹ Bukti terbaru menunjukkan bahwa kombinasi terapi 4 pilar ini justru akan meningkatkan toleransi diantara keempat jenis GDMT (potensi sinergistik). Sebagai contoh kombinasi ARNI dan penghambat SGLT2 akan menurunkan risiko hiperkalemia sehingga akan menurunkan risiko untuk menurunkan dosis atau menghentikan golongan MRA.²⁵

Terdapat beberapa faktor yang harus dipikirkan ketika melakukan optimalisasi terapi gagal jantung fraksi ejeksi rendah :²⁰

1. Pertimbangan farmakologis

Berbagai kelas GDMT memiliki target mekanisme patofisiologis yang berbeda-beda, sebagai contoh ARNI/ACE-I dan antagonis aldosteron akan menghambat sistem renin angiotensin aldosteron dengan golongan ARNI secara spesifik mencegah degradasi dari sistem peptida natriuretik yang bersifat vasodilator. Penyekat- β menghambat sistem otonom namun juga dapat memblokir sintesis renin. SGLT2 inhibitor yang semula diduga dapat mencegah reabsorpsi glukosa dan sodium di ginjal namun memberikan efek terhadap penurunan kematian dan perawatan karena gagal jantung yang mungkin disebabkan efek ekstra renal yang perlu dipelajari lebih lanjut. Dari segi farmakologis, sangat beralasan untuk memaksimalkan target mekanisme patologis secara paralel daripada hanya memaksimalkan inhibisi 1 jalur patologis saja.

2. Pertimbangan efikasi

Perbandingan antar obat gagal jantung secara langsung tidak banyak dilakukan kecuali pada studi PARADIGM yang langsung membandingkan secara langsung antara golongan ACE-I dan ARNI. Untuk mengakomodasi data yang terbatas tersebut, dilakukan meta analisis 75 studi klinis acak dengan hasil pilihan paling efektif untuk menurunkan kematian pada gagal jantung adalah kombinasi ARNI, penyekat- β , MRA dan penghambat SGLT2.⁸⁵ Dari studi ini adalah tidak ada bukti interaksi antar terapi gagal jantung dan setiap kelas obat mempunyai dampak independen pada luaran klinis tidak memandang obat lain yang digunakan.⁶⁰ Data terbaru menunjukkan dalam penurunan mortalitas adalah kecepatan uptitrasi GDMT.⁷³ Inisiasi lebih dini dari terapi gagal jantung setelah diagnosis atau setelah proses eksaserbasi akut direkomendasikan untuk memperbaiki prognosis. Pada studi STRONG-HF, 900 pasien gagal jantung yang dirawat dibagi menjadi 2 kelompok yaitu yang mendapat *usual care* atau *high intensity care*. Pada kelompok *high intensity care*, terapi GDMT diuptitrasi secara cepat untuk mencapai dosis optimal dalam 2 minggu setelah rawat jalan dan pendekatan ini terbukti aman dan memungkinkan, serta menurunkan risiko *all cause death* atau perawatan karena gagal jantung dalam 180 hari.⁴⁹

3. Pertimbangan keamanan

Beberapa faktor telah disebutkan membatasi optimalisasi GDMT adalah tekanan darah dan laju nadi yang rendah, fungsi ginjal dan elektrolit yang terganggu terutama efek hiperkalemia dengan penggunaan MRA.¹¹ Penghambat SGLT2 mempunyai efek minimal pada hemodinamik dan tidak menyebabkan hipotensi ortostatik, namun terdapat risiko ketoasidosis terutama pada pasien dengan renjatan atau kondisi hemodinamik tidak stabil lainnya. Risiko infeksi saluran genito-urinaris juga meningkat pada pasien dengan penghambat SGLT2 terutama yang menggunakan kateter urin. Hipotensi terjadi pada pemberian penyekat- β dan penyekat SRAA.

Gangguan fungsi ginjal karena efek hemodinamik bersifat reversibel, sering dijumpai pada pemberian MRA dan penyekat SRAA.⁵⁴ Faktor lain yang menghambat optimalisasi GDMT adalah kongesti menetap yang berhubungan dengan prognosis yang buruk.²¹ Selain penyekat β yang mungkin butuh diinisiasi lebih lambat atau dititrasi lebih perlahan, kongesti seharusnya tidak menghalangi optimalisasi GDMT, terutama sebelum pasien rawat jalan. Eviden menunjukkan penyekat SRAA seperti ACE-I atau ARNI dan penghambat *SGLT2* dapat mempercepat dekongesti.⁸⁷

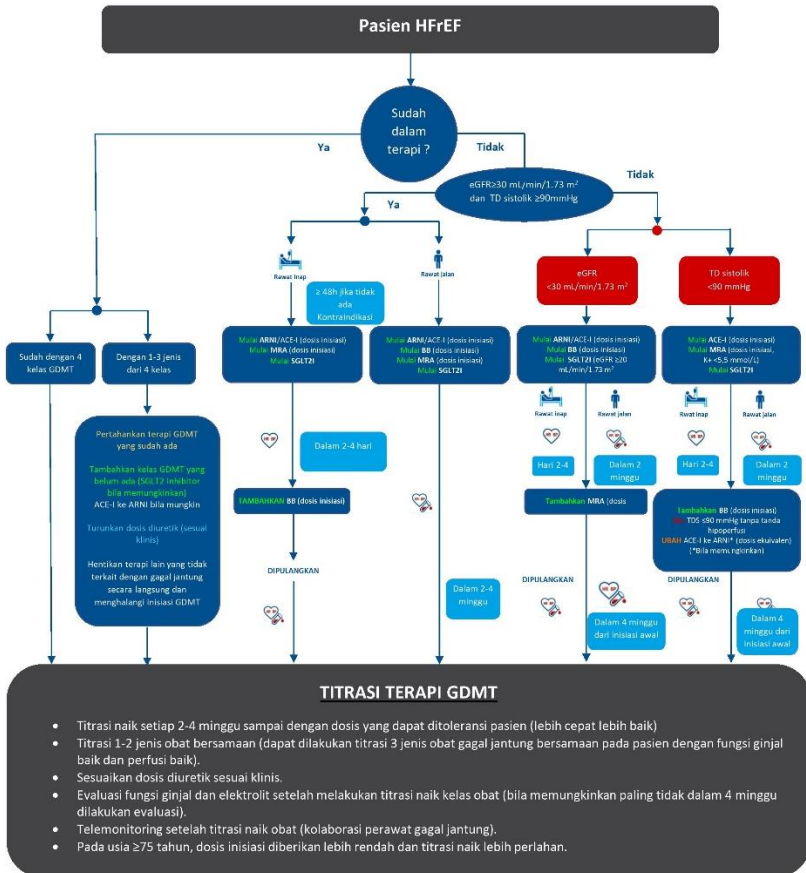
4. Komorbid

Komorbid seperti diabetes, penyakit paru kronis dan penyakit ginjal kronis sering dijumpai pada gagal jantung. Beberapa terapi gagal jantung juga efektif untuk komorbid ini seperti penyekat SRAA pada hipertensi kronis dan penyakit jantung koroner. Penghambat *SGLT2* pada pasien gagal jantung dengan DM dapat memperbaiki kontrol glikemik sekaligus fungsi jantung. Data terbaru menunjukkan pula efikasi penghambat *SGLT2* untuk memperlambat progresivitas penyakit dan menurunkan mortalitas pada gagal ginjal kronis.⁵⁰ ARNI juga telah terbukti memperbaiki kontrol gula³⁸ dan fungsi ginjal pada pasien gagal jantung.

Algoritma optimalisasi terapi gagal jantung

Beberapa prinsip dalam algoritma optimalisasi gagal jantung dibawah ini adalah:

- a) Memastikan 4 kelas GDMT diinisiasi sedini mungkin walaupun pada dosis kecil.
- b) Memastikan jarak antara inisiasi dan titrasi beberapa obat dengan mekanisme berbeda adalah sesingkat mungkin dengan mempertimbangkan keamanan pasien. Eviden terbaru menunjukkan uptitrasi cepat GDMT memberikan luaran yang baik pada studi STRONG-HF.¹



Gambar 10.1 Algoritma optimalisasi terapi gagal jantung

- Individualisasi terapi HFREF berdasarkan profil klinis pasien
- 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 sesuai profil klinis dan hemodinamik masing-masing pasien agar proses optimalisasi GDMT berjalan secara aman dan mencapai manfaat yang terbaik.

Terdapat 9 profil klinis pasien HF_rEF (tabel 1) yang dapat digunakan sebagai dasar untuk meng-individualisasi tatalaksana terapi farmakologis yang diberikan kepada pasien sebagai berikut :⁷¹

Tabel 10. 1 Pendekatan individual berdasarkan profil klinis pasien

	Profil pasien	Terapi yang harus diberikan	Terapi yang sebaiknya diturunkan atau dihentikan sementara	Terapi yang sebaiknya ditambahkan
1	Pasien dengan tekanan darah ↓ dan laju jantung ↑	SGLT2i, MRA	BB, ACE-I/ARB/ARNI, diuretik	Ivabradine
2	Pasien dengan tekanan darah ↓ dan laju jantung ↓	SGLT2i, MRA	BB, ACE-I/ARB/ARNI, diuretik	
3	Pasien dengan tekanan darah normal dan laju jantung ↓	SGLT2i, ACE-I/ARB/ARNI, MRA, diuretik	BB	Vericiguat
4	Pasien dengan tekanan darah normal dan laju jantung ↑	SGLT2i, ACE-I/ARB/ARNI, BB, MRA, diuretik		Ivabradine
5	Pasien dengan AF dan tekanan darah normal	SGLT2i, ACE-I/ARB/ARNI, BB, MRA, diuretik		Antikoagulan, digoksin
6	Pasien dengan AF dan tekanan darah ↓	SGLT2i, ACE-I/ARB/ARNI, MRA	BB, diuretik	Antikoagulan
7	Pasien dengan PGK dan/atau kadar Kalium ↑	SGLT2i, BB, diuretic	ACE-I/ARB/ARNI, MRA (berdasar eGFR dan K)	Vericiguat*, Hydralazine/IS DN (PGK), pengikat kalium (↑ K)
8	Sebelum dipulangkan	SGLT2i, ACE-I/ARB/ARNI, BB, MRA	BB (jika masih ada kongesti residual)	Omecamtiv mecarbii*, vericiguat* (pada pasien tertentu)
9	Pasien dengan hipertensi meskipun sudah dengan GDMT	SGLT2i, ACE-I/ARB/ARNI, BB, MRA, diuretik		Vericiguat*, Hydralazine/IS DN

*Belum tersedia di Indonesia

Profil 1. Pasien dengan tekanan darah rendah dan laju jantung tinggi Meskipun belum ada definisi yang jelas mengenai batasan tekanan darah rendah pada pasien HFrEF, namun batasan yang sering digunakan adalah tekanan darah sistolik <90 mmHg. Pada pasien dengan tekanan darah demikian, maka semua obat-obatan non-gagal jantung harus dievaluasi kembali. Bila memungkinkan, golongan nitrat, penghambat saluran kalsium (*calcium channel blocker, CCB*) dan golongan vasodilator lainnya dihentikan pemberiannya karena tidak memiliki manfaat prognostik untuk pasien gagal jantung. Apabila pasien sudah dalam kondisi euvolemik, maka penurunan dan penghentian golongan diuretik dapat dipertimbangkan, diikuti oleh pemantauan ketat status cairan untuk mencegah terjadinya retensi cairan kembali. Memodifikasi GDMT atau dosisnya hanya perlu dilakukan apabila pasien mengalami hipotensi simtomatik.⁷¹

Laju jantung yang lebih rendah pada pasien HFrEF dan irama sinus berhubungan dengan peningkatan angka kelangsungan hidup dengan luaran yang terbaik didapatkan pada laju jantung sekitar 60x/menit.⁸³ Pada pasien dengan hipotensi simtomatik dan setelah mempertimbangkan penghentian obat non-gagal jantung yang dapat menurunkan tekanan darah, penurunan dosis atau penghentian sementara penyekat- β mungkin diperlukan. Pada kondisi demikian, ivabradine, yang mekanisme kerjanya dengan menurunkan laju jantung tanpa berefek terhadap tekanan darah dapat dipertimbangkan untuk diberikan.⁷¹ Golongan MRA dan penghambat SGLT2 memiliki dampak yang sangat minimal terhadap tekanan darah sehingga dapat terus dilanjutkan pemberiannya meskipun pada pasien dengan tekanan darah rendah.^{59,66}

Profil 2. Pasien dengan tekanan darah rendah dan laju jantung rendah Seperti halnya pada profil 1, perlu dilakukan evaluasi terhadap penyebab lain terjadinya hipotensi dan penggunaan obat-obatan. Modifikasi GDMT atau dosisnya hanya perlu dilakukan apabila pasien mengalami hipotensi simtomatik. Golongan MRA dan penghambat SGLT2 memiliki dampak yang sangat minimal terhadap tekanan darah sehingga dapat terus dilanjutkan pemberiannya meskipun pada

pasien dengan tekanan darah rendah. Penurunan dosis penyekat- β mungkin diperlukan jika laju jantung pasien $<50x$ /menit atau terdapat bradikardia simtomatik. Omecamtiv-mecarbil mungkin merupakan pilihan terapi untuk pasien dengan profil ini, dimana terdapat keterbatasan GDMT yang dapat digunakan.⁷¹

Profil 3. Pasien dengan tekanan darah normal dan laju jantung rendah Obat-obatan bersifat kronotropik negatif seperti penghambat saluran kalsium non-dihidropiridin (diltiazem dan verapamil), digoksin serta golongan antiaritmia lainnya harus dipertimbangkan kembali penggunaannya dan jika memungkinkan dihentikan. Jika pasien menggunakan ivabradine, maka dosisnya harus diturunkan atau dihentikan jika laju jantung tetap $<50x$ /menit atau apabila pasien mengalami bradikardia simtomatik. Pasien dengan kondisi demikian juga akan memerlukan penurunan dosis penyekat- β .⁷¹

Profil 4. Pasien dengan tekanan darah normal dan laju jantung tinggi Pasien dengan profil ini harus diterapi dengan dosis target penyekat- β . Jika laju jantung tetap tinggi $>70x$ /menit dan pasien dalam irama sinus, maka kombinasi penyekat- β dengan ivabradine akan menghasilkan kontrol laju jantung yang lebih baik serta lebih dapat tercapainya titrasi penyekat- β dengan insiden efek samping yang lebih rendah. ACE-I/ARB/ARNI harus dititrasi mencapai dosis target pada pasien HF_rEF seperti halnya yang telah ditunjukkan dalam beberapa studi dimana dosis yang lebih tinggi akan memberikan manfaat yang lebih baik dibandingkan dengan dosis rendah.³⁶

Profil 5. Pasien dengan fibrilasi atrium (FA) dan tekanan darah normal Belum ada batasan yang jelas untuk denyut ventrikel yang optimal pada pasien gagal jantung dengan fibrilasi atrium, namun kemungkinan berkisar 60-80x/menit.⁸ Berbeda dengan pasien dalam irama sinus, maka laju jantung bukanlah merupakan predictor mortalitas pada pasien HF_rEF dengan fibrilasi atrium. Pada pasien gagal jantung dengan AF, belum ada bukti yang jelas mengenai

manfaat prognostik penggunaan penyekat- β .³⁷ Upaya meningkatkan dosis penyekat- β hingga dosis maksimal yang dapat ditoleransi dapat menimbulkan efek yang merugikan karena denyut ventrikel <70x/menit terkait dengan luaran pasien yang lebih buruk. Antikoagulan selalu diindikasikan pada pasien FA kecuali terdapat kontraindikasi atau jika dinilai risikonya melebihi potensi manfaatnya.⁷¹

Profil 6. Pasien dengan FA dan tekanan darah rendah

Karena bukti manfaat penggunaan penyekat- β pada pasien HFrEF yang disertai AF kurang kuat, maka penyekat- β dapat dipertimbangkan untuk diturunkan dosisnya atau dihentikan sementara jika perlu. Digoksin dapat digunakan sebagai alternatif penyekat- β untuk kontrol laju jantung pada profil pasien seperti ini (pasien dipertahankan pada laju jantung >70x/menit) karena tidak memiliki efek terhadap tekanan darah. Strategi demikian memungkinkan inisiasi atau uptitrasi obat-obatan dengan manfaat terhadap penurunan mortalitas dan morbiditas, seperti ACE-I atau ARNI. MRA dan penghambat SGLT2 memiliki efek minimal terhadap tekanan darah sehingga dapat terus dilanjutkan pemberiannya.⁷¹

Profil 7. Pasien dengan PGK dan/atau kadar kalium tinggi

Sebagian besar RCT pada pasien HFrEF tidak menyertakan pasien dengan PGK berat sehingga data bukti manfaat dan keamanan obat-obatan sangat terbatas pada profil pasien ini.

Pemberian ACE-I/ARB/ARNI hanya boleh dihentikan apabila kreatinin meningkat >100% terhadap nilai kreatinin dasar, atau menjadi >3.5 mg/dL, atau LFG menjadi <20 mL/menit/1.73 m². Pensekat- β dapat diberikan secara aman pada pasien sampai dengan LFG 30 mL/menit/1.73 m². Golongan MRA juga dapat diberikan hingga eGFR 30 mL/menit/1.73 m² asalkan kadar Kalium \leq 5.0 mEq/L dan risiko hiperkalemia rendah. Pemeriksaan evaluasi kadar kalium harus dilakukan pada minggu pertama dan keempat setelah menginisiasi atau meningkatkan dosis MRA dan secara berkala setelahnya. ARNI dapat diberikan hingga eGFR <30 mL/menit/1.73 m². Sementara

dapagliflozin dan empagliflozin juga telah terbukti efektif dan aman dalam memperbaiki luaran kardiovaskular dan renal pada pasien dengan LFG ≥ 20 -25 mL/menit/1.73 m². Penurunan LFG pada hari-hari awal setelah inisiasi penghambat SGLT2 tidak boleh menyebabkan penghentian terapi, karena penurunan LFG ini bersifat reversibel dan berkaitan dengan manfaat jangka panjang terhadap fungsi ginjal.²⁹ Golongan obat terbaru yakni vericiguat dapat diberikan pada pasien dengan LFG >15 mL/menit/1.73 m², dan omecantiv-mecarbil dengan LFG >20 mL/menit/1.73 m². Obat-obatan lain yang dapat memperberat fungsi ginjal seperti obat anti-inflamasi nonsteroid sebaiknya dihentikan.⁵³ Pengikat kalium telah menunjukkan efikasi dalam hal menurunkan kadar kalium serum pada pasien gagal jantung dan PGK yang diterapi dengan obat penghambat SRAA. Meskipun demikian masih belum ada bukti manfaatnya terhadap prognosis pasien.⁷²

Profil 8. Sebelum dipulangkan

Sebagian pasien gagal jantung dipulangkan dari perawatan dengan masih memiliki tanda klinis kongesti. Pada pasien yang masih disertai kongesti residual, perlu dilakukan optimalisasi terapi diuretik sebelum mulai menginisiasi penyekat- β , terutama pada pasien yang sebelumnya belum pernah mendapatkan golongan obat ini. Pada pasien yang sebelumnya sudah rutin dengan ACE-I/ARNI, maka obat ini dapat terus dilanjutkan. Sementara MRA dan penghambat SGLT2 dapat diinisiasi secara relatif aman, meskipun pada kondisi masih kongesti atau pasien dengan tekanan darah yang rendah.⁷¹

Profil 9. Pasien dengan hipertensi meskipun sudah dengan GDMT

Pada pasien dengan profil hipertensi, penting untuk memastikan bahwa pasien tidak mengkonsumsi obat apapun yang dapat meningkatkan tekanan darah seperti obat anti-inflamasi nonsteroid, kortikoid, atau bronkodilator. Kepatuhan pasien terhadap pengobatan harus dipastikan, dan GDMT direkomendasikan mencapai dosis maksimal. Jika pasien masih memiliki tekanan darah yang tinggi

meskipun telah mendapatkan GDMT dosis maksimal, maka kombinasi hydralazine dan isosorbide dinitrate dapat diberikan untuk mencapai tekanan darah yang lebih terkontrol.⁷¹

6. Panduan kapan harus merujuk ke fasilitas gagal jantung yang lebih lengkap

Jika selama proses optimalisasi dan intensifikasi terapi pasien menunjukkan respon pengobatan yang inadkuat atau jika terjadi instabilitas, maka terdapat akronim yang dapat membantu klinisi dalam pengambilan keputusan untuk merujuk ke fasilitas gagal jantung yang lebih lengkap (tabel 2 dan 3):⁹³

Tabel 10. 2 Akronim I-NEED-HELP

I-NEED-HELP	
I	IV inotropic
N	NYHA IIIB/IV atau peningkatan peptida natriuretik yang persisten
E	<i>End-organ dysfunction</i>
E	<i>Ejection fraction <35%</i>
D	<i>Defibrillator shocks</i>
H	Hospitalisasi >1 kali
E	Edema walaupun sudah dilakukan eskalasi diuretik
L	<i>Low blood pressure, high heart rate</i>
P	<i>Prognostic medication: progressive intolerance or down-titration of GDMT</i>

Tabel 10. 3 Panduan rujuk ke fasilitas gagal jantung yang lebih lengkap

<p>Skenario klinis</p>	<p>1. Awitan baru gagal jantung (terlepas dari fraksi ejeksi): untuk mengevaluasi etiologi, evaluasi dan tatalaksana terapi yang direkomendasikan berbasis panduan, serta bantuan dalam tatalaksana penyakit, meliputi pertimbangan modalitas pencitraan lanjut, biopsi endomiokardium, penilaian hemodinamik invasif (penyadapan jantung kanan/RHC) dan pemeriksaan genetik.</p>
	<p>2. Gagal jantung kronik dengan karakteristik risiko tinggi karena terdapat atau menetapnya salah satu atau lebih faktor risiko berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Kebutuhan inotropik intravena berkelanjutan b. Gejala kongesti atau kelelahan bermakna yang menetap (kelas fungsional NYHA III-IV) c. Tekanan darah sistolik ≤ 90 mmHg atau hipotensi simtomatik d. Kadar kreatinin ≥ 1.8 mg/dL atau BUN ≥ 43 mg/dL e. Awitan fibrilasi atrium, aritmia ventrikel, atau syok ICD berulang f. Terdapat ≥ 2-episode perburukan gagal jantung dalam periode waktu 12 bulan terakhir g. Ketidakmampuan untuk mentoleransi penyekat-β, dan/atau ACE-I/ARB/ARNI, dan atau MRA dosis optimal h. Perburukan klinis yang ditandai dengan edema yang memberat, peningkatan biomarker (BNP, NT-proBNP), perburukan uji latih, hemodinamik terdekomposisi, atau bukti terdapatnya remodeling yang progresif pada pemeriksaan pencitraan i. Risiko mortalitas tinggi menggunakan model risiko tervalidasi dalam penilaian dan pertimbangan lebih jauh pada terapi lanjut seperti <i>Seattle Heart Failure Model</i>
	<p>3. Fraksi ejeksi rendah $\leq 35\%$ yang menetap meskipun sudah mendapatkan GDMT selama ≥ 3 bulan untuk pertimbangan pemasangan terapi alat elektronik kardiovaskular implan (ICD atau CRT), kecuali jika terdapat kontraindikasi atau inkonsisten dengan tujuan perawatan secara umum.</p>
	<p>4. Investigasi lanjut mengenai etiologi gagal jantung, seperti:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Iskemia koroner dan kemungkinan revaskularisasi b. Penyakit jantung katup dan kemungkinan tindakan perbaikan katup c. Kecurigaan miokarditis d. Kecurigaan atau penegakan diagnosis kardiomiopati spesifik (kardiomiopati hipertrofik, displasia ventrikel kanan aritmogenik, penyakit Chagas, kardiomiopati restriktif, sarkoidosis kardiak, amiloidosis, stenosis aorta)
	<p>5. Evaluasi tahunan pasien gagal jantung lanjut, dimana pasien/keluarga dan klinisi mendiskusikan terapi terkini dan potensial baik untuk kejadian yang dapat diperkirakan maupun tidak, kemungkinan perjalanan dan prognosis penyakit, preferensi pasien terhadap terapi, serta rencana perawatan lanjut</p>
	<p>6. Penilaian kemungkinan keikutsertaan pasien dalam studi klinis</p>

REFERENSI

1. Abdin A, Bauersachs J, Soltani S, Eden M, Frey N and Böhm M. A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2023;10:24-31.
2. Aggarwal M, Bozkurt B, Panjra G, et al. *Lifestyle Modifications for Preventing and Treating Heart Failure*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2391-2405.
3. *American Association of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, terminology and technical specifications*. V2.5. April 2018.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461.
5. Antariksa B. Patogenesis, diagnostik dan skrining OSA (obstructive sleep apnea). *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2010.
6. Arter JL, Chi DS, M G, Fitzgerald SM, Guha B, Krishnaswamy G. *Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease*. *Front Biosci*. 2004;9:2892-2900.
7. Arzt M, Obermeier R. *Obstruktive Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz*. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2010;14(1):48-55.
8. Bauersachs J, Veltmann C. Heart rate control in heart failure with reduced ejection fraction: the bright and the dark side of the moon. *European journal of heart failure*. 2020;22(3):539-42.
9. Bauters F, Rietzschel ER, Hertegonne KB, Chirinos JA. *The Link Between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease*. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(1):1.
10. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Consensus Statement Universal Definition and Classification of Heart Failure, A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 27, No. 4. 2021

11. Butzner M, Riello III RJ, Sarocco P and Desai NR. Adverse Drug Effects Across Patients With Heart Failure: A Systematic Review. *American Journal of Managed Care*. 2022;28.
12. Cahyono A, Hermani B, Mangunkusumo E, Perdana RS. Hubungan *Obstructive Sleep Apnea* dengan Penyakit Sistem Kardiovaskuler. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2011;41(1):37-45.
13. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. *Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea*. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):951-958.
14. Crisci G, De Luca M, D'Assante R, et al. Effects of exercise on heart failure with preserved ejection fraction: an updated review of literature. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(8):241.
15. Cunha FM, Pereira J, Marques P, Ribeiro A, Bettencourt P, Lourenço PJJocm. Diabetic patients need higher furosemide doses: a report on acute and chronic heart failure patients. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2020;21(1):21-26.
16. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
17. Díez-Villanueva P, Alfonso F. *Heart failure in the elderly*. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):115-117.
18. Dokainish H, Nguyen JS, Sengupta R, Pillai M, Alam M, Bobek J, Lakkis N. Do additional echocardiographic variables increase the accuracy of e/e' for predicting left ventricular filling pressure in normal ejection fraction? An echocardiographic and invasive hemodynamic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23:156–161.
19. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(4):535-547.
20. Girerd N, Leclercq C, Hanon O, Bayés-Genís A, Januzzi JL, Damy T, Lequeux B, Meune C, Sabouret P and Roubille F. 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.

21. 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.
22. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. *Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. Journal of Human Hypertension*. 2015;29(12):705-712.
23. Government Q. *Polysomnography Set-up (Adult Patients) Sleep Science*. In. Queensland: Queensland Health; 2013:6.
24. Greene SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023: 81; 4.
25. Greene SJ, Butler J and Metra M. Another reason to embrace quadruple medical therapy for heart failure: medications enabling tolerance of each other. 2021;23:1525-1528.
26. Guerra F, Brambatti M, Matassini MV, Capucci A. *Current Therapeutic Options for Heart Failure in Elderly Patients. BioMed Research International*. 2017;2017:1483873.
27. Gustafsson F, Arnold JMO. Heart failure clinics and outpatient management: review of the evidence and call for quality assurance. *European Heart Journal* 2004;25(18):1596-1604.
28. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic Stress Test: Invasive and Noninvasive Testing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 2):272-282. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.037. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31202741.
29. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;383(15):1436-46.
30. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 145:e895-e1032, 2022.

31. Holty J-EC, Guilleminault C. *Surgical Options for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea*. 2010;94(3):479-515.
32. Javaheri S. *Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Sleep Apnea and Ventricular Irritability in Patients With Heart Failure*. *Circulation*. 2000;101(4):392-397.
33. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. *Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(03):479-504.
34. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschope C. Utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: A comparative doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007; 116:637–647.
35. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(1):36-46.
36. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-8.
37. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
38. Książczyk M and Lelonek M. Angiotensin receptor/nepriylsin inhibitor—a breakthrough in chronic heart failure therapy: summary of subanalysis on PARADIGM-HF trial findings. *Heart failure reviews*. 2020;25:393-402.
39. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of

candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-1239.

40. Lyons OD, Bradley TD. *Heart Failure and Sleep Apnea. Canadian Journal of Cardiology.* 2015;31(7):898-908.
41. Madani M. *Snoring and obstructive sleep apnea. Arch Iran Med.* 2007;10(2):215-226.
42. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine* 2009;150(11):784-794.
43. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, Group ESD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;42(36):3599-3726.
44. 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. *European Heart Journal.* 00, 1 – 128. 2021, 2021.
45. McMurray JJ. Major beta blocker mortality trials in chronic heart failure: a critical review. *Heart* 1999;82 Suppl 4(Suppl 4):lv14-22.
46. McMurray JJ, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MSJEjohf. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European journal of heart failure* 2019;21(11):1402-1411.
47. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart*

Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. European Heart Journal. 2012;33(14):1787-1847.

48. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg KJEjohf. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *European journal of heart failure* 2014;16(7):817-825.
49. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, Metra M, Ponikowski P, Sliwa K and Voors AA. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *The Lancet*. 2022;400:1938-1952.
50. Mende CW. Chronic kidney disease and SGLT2 inhibitors: a review of the evolving treatment landscape. *Advances in Therapy*. 2022;1-17.
51. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2023.
52. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. *A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-608.
53. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2020;22(4):584-603.
54. Mullens W, Martens P, Testani JM, Tang WW, Skouri H, Verbrugge FH, Fudim M, Iacoviello M, Franke J and Flammer AJ. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2022;24:603-619.

55. Naughton MT, Kee K. *Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat? Respirology*. 2017;22(2):217-229.
56. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. The Role of Echocardiography in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: What Do We Want from Imaging? *Heart Fail Clin*. 2019 Apr;15(2):241-256. doi: 10.1016/j.hfc.2018.12.004. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30832815; PMCID: PMC6402610.
57. Ouwerkerk W, Teng THK, Tromp J, Tay WT, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Ng LL, Lang CC, Anker SD. Effects of combined renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and beta-blocker treatment on outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from BIOSTAT-CHF and ASIAN-HF registries. *European Journal of Heart Failure* 2020;22(8):1472-1482.
58. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass MJC. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021;143(4):326-336.
59. 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.
60. Packer M and McMurray JJ. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23:882-894.
61. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Bao W, Noè A, Schwende H, Butylin D, Prescott MF, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Dominguez AR, Horacek T, Rio EGd, Kobalava Z, Mueller CE, Cavusoglu Y, Straburzynska-Migaj E, Slanina M, Dahl Jv, Senni M, Ryding A, Moriarty A, Robles MB, Villota JN, Quintana AG, Nitschke T, Pinilla JMG, Bonet LA, Chaaban S, zaatari SF, Spinar J, Musial W, Abdelbaki K, Belohlavek J, Fehske W, Bott MC, Hoegalmen G, Leiro MC, Ozcan IT, Mullens W, Kryza R, Al-Ani R, Lobo-Grudzien K, Ermoshkina L, Hojerova S, Fernandez AA, Spinarova L, Lapp H, Bulut E, Almeida F, Vishnevsky A, Belicova M, Pascual D, Witte K, Wong K, Droogne W, Delforge M, Peterka M, Olbrich H-G, Carugo S, Nessler J, McGill TH, Huegl B, Akin

I, Moreira I, Baglikov A, Thambyrajah J, Hayes C, Barrionuevo MR, Yigit Z, Kaya H, Klimsa Z, Radvan M, Kadel C, Landmesser U, Tano GD, Lisik MB, Fonseca C, Oliveira L, Marques I, Santos LM, Lenner E, Letavay P, Bueno MG, Mota P, Wong A, Bailey K, Foley P, Hasbani E, Virani S, Massih TA, Al-Saif S, Taborsky M, Kaislerova M, Motovska Z, Cohen AA, Logeart D, Endemann D, Ferreira D, Brito D, Kycina P, Bollano E, Basilio EG, Rubio LF, Aguado MG, Schiavi LB, Zivano DF, Lonn E, Sayed AE, Pouleur A-C, Heyse A, Schee A, Polasek R, Houra M, Tribouilloy C, Seronde MF, Galinier M, Noutsias M, Schwimmbeck P, Voigt I, Westermann D, Pulignano G, Vegsundvaag J, Antunes JADS, Monteiro P, Stevlik J, Goncalvesova E, Hulkoova B, Fernandez AJC, Davies C, Squire I, Meyer P, Sheppard R, Sahin T, Sochor K, Geeter GD, Wachter R, Schmeisser A, Weil J, Soares AO, Vasilevna OB, Oshurkov A, Sunderland SJ, Glover J, Exequiel T, Decoux E, Meyer S, Muenzel T, Frieos F, Arbolishvili G, Tokarcikova A, Karlstrom P, Vila JCT, Perez GP, Sankaranarayanan R, Nageh T, Alasia DC, Refaat M, Demirkan B, Al-Buraiki J, Karabsheh S. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. 2020;8(10):822-833.

62. Patibandla S, Heaton J, Kyaw H. Spironolactone. In. *StatPearls*: StatPearls Publishing; 2021.
63. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42.
64. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct

- 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Mar 31;42(13):1274. PMID: 31504452.
65. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370 (15):1383-1392.
 66. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1999;341(10):709-17.
 67. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-2200.
 68. Ramar K, Dort LC, Katz SG, et al. *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015*. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(07):773-827.
 69. Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, et al. Heart failure across Asia: same healthcare burden but differences in organization of care. *International Journal of Cardiology* 223 (2016) 163-167.
 70. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. *Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative*. *European Heart Journal*. 2010;31(6):703-711.
 71. Rosano GM, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, Adamopoulos S, Abdelhamid M, Bistola V and Čelutkienė J. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2021;23:872-881.
 72. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2018;4(3):180-8.

73. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Petrie MC, Desai AS, Køber L, Schou M, Packer M and Solomon SD. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *European Heart Journal*. 2022;43:2573-2587.
74. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. *Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome*. *Sleep*. 2005;28(3):309-314.
75. Singhanian N, Bansal S, Mohandas S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, Singhanian G. Role of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure and chronic kidney disease. *Drugs Context* 2020;9.
76. Singh KD, Karnik SSSJcdt. Angiotensin type 1 receptor blockers in heart failure. *Current drug targets* 2020;21(2):125-131.
77. Siswanto BB, Hersunarti N, Erwinanto, Barack R, Nauli SE, Lubis AC, Wiryawan N, Dewi PP, Pratikto RS, Hasanah DY. 2020. *Pedoman Tata Laksana Gagal Jantung: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia*. Jakarta: PP PERKI.
78. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-462.
79. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620.
80. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098.
81. Sorimachi H, Obokata M, Omote K, et al. Long-term changes in cardiac structure and function following bariatric surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(16):1501-1512
82. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. *Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(2):157-163.

83. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi LJTL. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010;376(9744):875-885.
84. Teng THK, Tromp J, Tay WT, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e1008-18.
85. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, Anand IS, Lam CS and Voors AA. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Failure*. 2022;10:73-84.
86. Tromp J, Tay WT, Ouerkerk W, et al. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS Med* 15(3): e1002541. 2018.
87. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M and Shi V. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *European journal of heart failure*. 2019;21:337-341.
88. Vest AR, Chan M, Deswal A, et al. *Nutrition, Obesity, and Cachexia in Patients With Heart Failure: A Consensus Statement from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee*. *J Card Fail*. 2019;25(5):380-400
89. von Olshausen G, Benson L, Dahlström U, Lund LH, Savarese G, Braunschweig F. Catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1636-1646.
90. Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF, Ezekowitz JA, Butler J, O'Connor CM, Koglin JJEjohf. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. 2021;23(8):1313-1321.
91. Welch KC, Goldberg AN. *Sleep Disorder*. In: Lalwani AK, ed. *Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology - Head & Neck Surgery 3rd Ed*. 2012/05/29 ed.: Cambridge University Press; 2011:557-564.

92. Won CHJ, Li KK, Guilleminault C. *Surgical Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Upper Airway and Maxillomandibular Surgery. Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008;5(2):193-199.
93. Writing C, Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021;77(6):772-810.
94. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2022 May;28(5):e1-e167. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35378257.
95. Yacoub M, Youssef I, Salifu MO, McFarlane SI. *Cardiovascular Disease Risk in Obstructive Sleep apnea: An Update. J Sleep Disord Ther.* 2017;7(1):283.
96. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. *European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obesity Facts.* 2015;8(6):402-424.
97. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet.* 2003;362(9386): 777-781.