

PERAN “*FANTASTIC FOUR*” PADA GAGAL JANTUNG FRAKSI EJEKSI MENURUN

Muhammad Perdana Airlangga, Dwi Wulandari
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya
Correspondence : angga.cardio@gmail.com

ABSTRACT

For all patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), a multimodal approach is necessary, with a combination of numerous medications serving as the cornerstone for symptomatic and prognosis improvement. Newer treatment consist of Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor/neprilysin inhibitors (ARNI), beta-blockers mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), and sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors demonstrated a highly significant and clinically relevant reduction in mortality and heart failure hospitalizations, as well as an improvement in quality of life.

Keywords : heart failure, ejection fraction, ARNI, SGLT-2 inhibitor, ACE inhibitor, beta blocker, MRA

ABSTRAK

Untuk semua pasien dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang rendah (HFrEF), pendekatan multimodal diperlukan, dengan kombinasi berbagai obat menjadi landasan utama untuk perbaikan gejala dan prognosis. Pengobatan terbaru meliputi inhibitor enzim konversi angiotensin (ACE), inhibitor angiotensin reseptor/neprilysin (ARNI), beta-blocker, antagonis reseptor mineralokortikoid (MRAs), dan inhibitor ko-transporter natrium-glukosa 2 (SGLT2) yang telah terbukti secara signifikan dan klinis dapat mengurangi angka kematian dan kunjungan ke rumah sakit akibat gagal jantung, serta meningkatkan kualitas hidup.

Keywords : gagal jantung, fraksi ejeksi, ARNI, SGLT-2 inhibitor, ACE inhibitor, beta blocker, MRA

PENDAHULUAN

Gagal jantung adalah adanya gangguan yang terjadi pada struktur jantung atau fungsi yang menyebabkan kegagalan jantung dalam melaksanakan tugasnya untuk mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh. Secara klinis, gagal jantung merupakan perpaduan tanda-tanda yang kompleks berupa gejala gagal jantung, tanda khas gagal jantung, serta adanya bukti objektif yang berasal dari gangguan struktur atau fungsi jantung saat istirahat (Siswanto, 2020). Farmakoterapi adalah pilar utama pengobatan untuk HFrEF dan harus diimplementasikan. Modulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan sistem saraf simpatis dengan penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE-I) atau penghambat reseptor angiotensin-neprilysin (ARNI), SGLT-2 inhibitor, beta-blocker, dan antagonis reseptor mineralokortikoid (MRA) telah terbukti meningkatkan harapan hidup, mengurangi risiko hospitalisasi HF, dan mengurangi gejala pada pasien dengan HFrEF dan dinamakan “Fantastic Four” (McDonagh et al, 2021)

KLASIFIKASI DAN DIAGNOSIS GAGAL JANTUNG

Penegakan diagnosis gagal jantung adalah berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesa merupakan hal yang cukup penting dalam penilaian kondisi klinis pasien, dengan mengetahui onset dan beberapa gejala yang sudah terjadi, sehingga dapat membantu dokter dalam mendiagnosis gagal jantung. Salah satu kriteria yang dapat digunakan untuk menilai derajat keparahan gagal jantung dapat menggunakan kriteria AHA dan NYHA yang dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1 Kriteria AHA dan NYHA

Berdasarkan kelainan struktural jantung	Berdasarkan kapasitas fungsional (NYHA)
<p>Stadium A Memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi gagal jantung. Tidak terdapat gangguan struktural atau fungsional jantung, dan juga tidak tampak tanda atau gejala.</p>	<p>Kelas I Tidak ada batasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik sehari-hari tidak menimbulkan kelelahan, berdebar atau sesak nafas.</p>

Stadium B	Kelas II
Telah berbentuk kelainan pada struktur jantung yang berhubungan dengan perkembangan gagal jantung tapi tidak terdapat tanda atau gejala.	Terdapat batasan aktivitas ringan. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, namun aktivitas fisik sehari-hari menimbulkan kelelahan, berdebar atau sesak nafas.
Stadium C	Kelas III
Gagal jantung yang simptomatik berhubungan dengan penyakit struktural jantung yang mendasari.	Terdapat batasan aktivitas yang bermakna. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, namun aktivitas fisik ringan menyebabkan kelelahan, berdebar dan sesak nafas.
Stadium D	Kelas IV
Penyakit jantung struktural lanjut serta gejala gagal jantung yang sangat bermakna muncul saat istirahat walaupun sudah mendapat terapi farmakologi maksimal (refrakter).	Tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa keluhan. Terdapat gejala saat istirahat. Keluhan meningkat saat melakukan aktivitas.

Sumber : (Siswanto, 2020)

Tabel 1 merupakan tabel Kriteria NYHA yang digunakan untuk menilai derajat keparahan gagal jantung. Berdasarkan gejala dan penemuan klinis, derajat keparahan dapat dinilai melalui adanya keluhan sesak nafas yang muncul saat melakukan aktivitas fisik berat, ringan maupun munculnya keluhan saat sedang istirahat.

Terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk diagnosis gagal jantung yaitu pemeriksaan radiologi foto thorax, pemeriksaan laboratorium, dan ekokardiografi. Pemeriksaan radiologi foto thorax digunakan untuk melihat adanya kardiomegali gambarannya berupa adanya peningkatan *cardiothoracic ratio* (CTR) (lebih besar dari 0,5) pada tampilan posteroanterior (Siswanto, 2020). Pemeriksaan laboratorium rutin pada pasien diduga gagal jantung adalah darah perifer lengkap (hemoglobin, leukosit, trombosit), elektrolit, glukosa, tes fungsi hepar, dan urinalisis (Siswanto, 2020).

Pemeriksaan biomarka yang dapat dilakukan seperti : NP adalah hormon peptida endogen, yang dilepaskan dari bilik jantung sebagai respon kardiomiosit terhadap regangan miokard karena kelebihan volume atau tekanan (Tanai and Frantz, 2016). Kadar BNP merupakan biomarka yang spesifik pada kasus miokard terutama terhadap gangguan kontraktilitas

yang spesifik pada NT-proBNP. Pada keadaan gagal jantung yang non akut kadar NT-proBNP meningkat ≥ 125 pg/ml dan pada kondisi yang akut kadar NT-proBNP meningkat ≥ 300 pg/ml (Ponikowski *et al.*, 2016). Pemeriksaan ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang harus secepatnya dilakukan pada pasien yang dicurigai gagal jantung maupun disfungsi jantung, hal ini untuk melihat fungsi ventrikel apakah mengalami penurunan berupa fraksi ejeksi, yang dibedakan pada pasien gagal jantung menjadi *heart failure reduced ejection fraction* (HFREF) dan *heart failure preserved ejection fraction* (HFPEF).

Tabel 2.3 Klasifikasi gagal jantung berdasarkan EF.

Kriteria	Tipe HF		
	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Keberadaan tanda dan gejala	√	√	√
LVEF	< 40%	40-49%	>50%
Peningkatan kadar natriuretic peptides	-	√	√
Memiliki minimal satu kondisi sebagai berikut :	-	√	√
a. Penyakit jantung struktural yang relevan <i>(left ventricular hypertrophy (LVH) dan atau left atrial enlargement (LAE))</i>			
b. Disfungsi diastolik			

Sumber : (Ponikowski et al., 2016)

Tabel 2.3 menunjukkan beberapa kriteria pada klasifikasi gagal jantung berdasarkan adanya tanda dan gejala, pemeriksaan biomarka, kemampuan jantung melakukan *ejection fraction* dan adanya kerusakan jantung struktural yang memasukkan pada tiga tipe gagal jantung HFrEF, HFmrEF, dan HFpEF.

Fungsi ekokardiografi untuk mendiagnosis gagal jantung dengan EF normal, diagnosis harus memenuhi tiga kriteria :

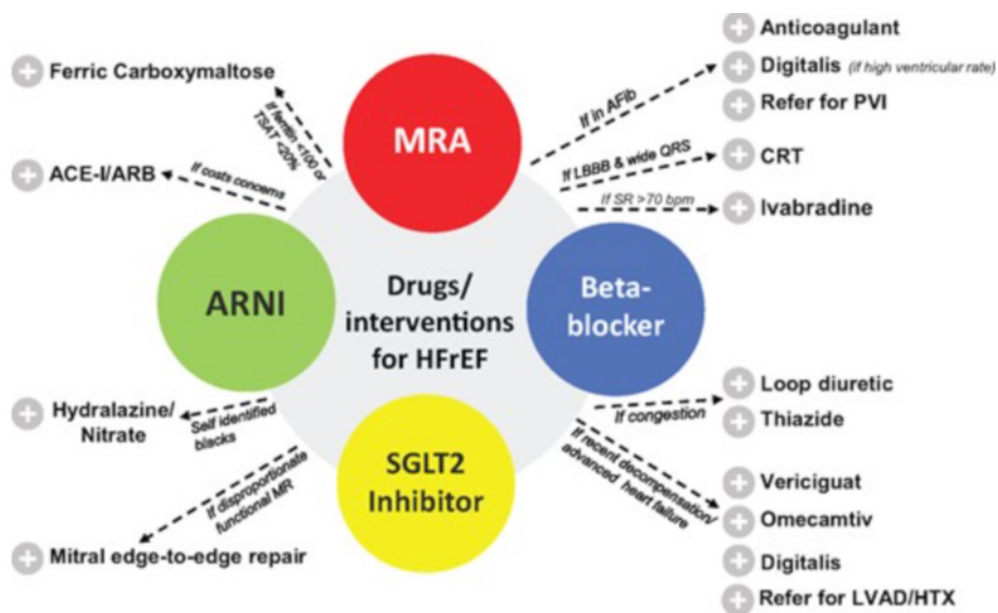
- a. Terdapat tanda dan atau gejala gagal jantung.
- b. Fungsi sistolik ventrikel kiri normal atau sedikit terganggu (fraksi ejeksi > 45 – 50%).
- c. Terdapat bukti disfungsi diastolik (relaksasi ventrikel abnormal atau kekakuan diastolik). Peningkatan kadar NP (Siswanto, 2020).

PATOFISIOLOGI GAGAL JANTUNG FRAKSI EJEKSI MENURUN

Prinsip patofisiologi antara gagal jantung dengan EF normal dan menurun didasari pada hal yang berbeda. Gagal jantung dengan berkurangnya EF dalam kasus disfungsi sistolik pada ventrikel yang terkena berakibat berkurangnya kapasitas ventrikel untuk mengeluarkan darah karena gangguan kontraktilitas miokard atau tekanan yang berlebihan yaitu *afterload* yang berlebihan (Tanai and Frantz, 2016). Hilangnya kontraktilitas dapat disebabkan oleh penghancuran miosit, fungsi miosit menjadi abnormal atau terjadi fibrosis. Tekanan *afterload* mengganggu ventricular ejection dengan signifikan meningkatkan resistensi terhadap aliran. Ketika *End systolic pressure-volume relationship* (ESPVR) bergeser ke bawah sehingga menyebabkan pengosongan sistolik berhenti pada volume *end diastolic* yang lebih tinggi dari normal akibatnya stroke volume turun. Ketika aliran balik vena dari paru ditambahkan ke peningkatan volume akhir sistolik yang tetap di ventrikel karena pengosongan yang tidak lengkap, volume ruang diastolik meningkat menghasilkan volume dan tekanan ujung diastolik yang lebih tinggi dari normal. Sementara peningkatan *preload* menginduksi kenaikan kompensasi dalam volume stroke melalui mekanisme *Frank Starling*, gangguan kontraktilitas dan EF yang berkurang menyebabkan volume akhir sistolik tetap tinggi. Selama diastole tekanan ventrikel kiri terus menerus meningkat yang dikirimkan ke atrium kiri melalui katup mitral yang terbuka dan ke pembuluh darah paru serta kapiler. Pasien gagal jantung dengan *preserved* EF menunjukkan kelainan fungsi diastolik ventrikel, baik gangguan relaksasi diastolik awal, peningkatan kekakuan dinding ventrikel, atau keduanya (Lilly, 2011).

TERAPI GAGAL JANTUNG FRAKSI EJEKSI MENURUN

Tujuan dari tatalaksana gagal jantung yaitu menurunkan angka morbiditas, mortalitas, dan rawat inap pasien (Ponikowski, 2016). Upaya pencegahan perburukan kondisi penyakit jantung merupakan bagian penting dalam tatalaksan pasien dengan gagal jantung. Penatalaksanaan pasien gagal jantung dapat dilakukan secara non farmakologis dan farmakologis. Penanganan secara non farmakologis diantaranya seperti, manajemen perawatan diri mandiri, ketaatan berobat, pemantauan berat badan mandiri, pemantauan asupan cairan, dan latihan fisik. Pada penatalaksanaan farmakologis penting untuk mempertimbangkan komorbid dari pasien dengan gagal jantung (PERKI, 2015)



Sumber : ESC 2021

Tatalaksana gagal jantung dari rekomendasi ESC (2016) menjadi rekomendasi ESC (2021) dan AHA (2022), mengalami penambahan terapi terbaru yaitu penghambat reseptor angiotensin neprilysin (ARNI), penghambat transport sodium–glucose (SGLT-2 inhibitor) selain terapi sebelumnya penghambat enzim pengubah angiotensin (ACEi), penghambat beta (BB), dan antimineralokortikoid (MRA). Terapi ini terbukti memperbaiki *survival* pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi. ACEi dapat diganti dengan penghambat reseptor angiotensin (ARB) apabila pasien tidak dapat menolerir ACEi. Dosis ACEi dapat ditingkatkan secara titrasi sampai ke dosis maksimum yang dapat ditolerir pasien agar mencapai inhibisi sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) yang adekuat (Ponikowski, 2016, McDonagh, 2021)

Beta-blocker telah terbukti mengurangi mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan HFrEF. Konsensus menunjukkan ACE-I dan beta-blocker dapat dimulai bersamaan segera setelah diagnosis HFrEF simptomatik ditetapkan. Tidak ada bukti yang mendukung inisiasi beta-blocker sebelum ACE-I dan sebaliknya. Beta-blocker harus dimulai pada pasien stabil, euvolemik, dengan dosis rendah dan bertahap ditingkatkan hingga dosis maksimum yang ditoleransi. bahkan ketika asimtomatik, atau ketika gejala ringan atau membaik dengan terapi lain, terapi beta-blocker penting dan tidak boleh ditunda sampai progresifitas membaik. Pada pasien yang dirawat dengan AHF, beta-blocker harus dimulai dengan hati-hati di rumah sakit, setelah pasien stabil secara hemodinamik (Heidenreich, 2022)

MRA memberikan manfaat pada semua pasien dengan HFrEF dalam mengurangi mortalitas dan risiko hospitalisasi HF. MRA menghambat reseptor yang mengikat aldosteron dan reseptor hormon steroid lain seperti kortikosteroid dan androgen. Eplerenone lebih spesifik menghambat aldosterone sehingga efek ginekomastia minimal. Hal yang perlu diperhatikan adalah pasien dengan fungsi ginjal yang terganggu dan pada mereka dengan konsentrasi kalium serum >5.0 mmol/L.

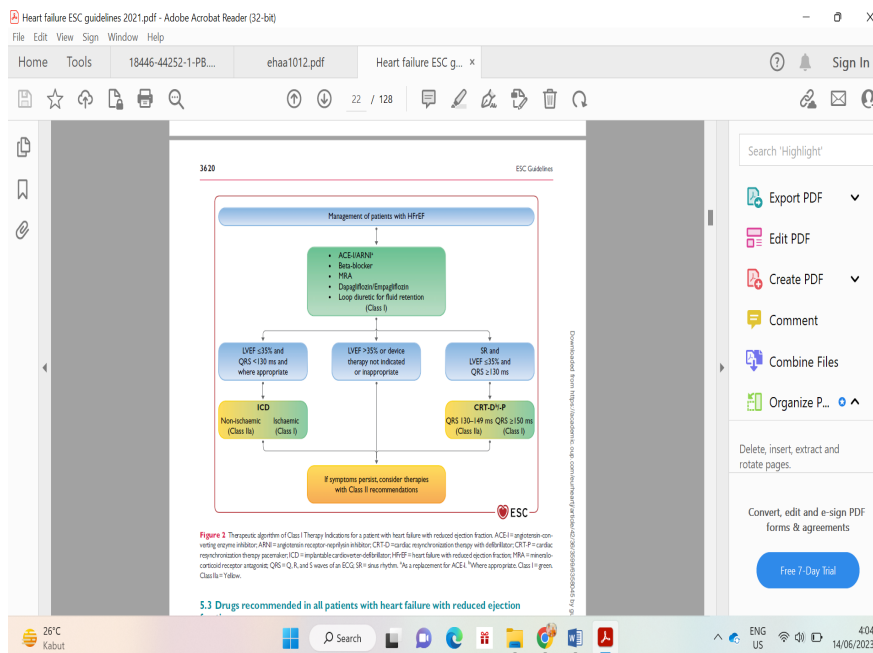
Peran ARNI dalam penelitian PARADIGM-HF, menunjukkan superioritas dibandingkan dengan enalapril dalam mengurangi hospitalisasi, kematian kardiovaskuler, dan kematian semua penyebab pada pasien dengan HFrEF dengan LVEF $<40\%$. Selain itu, penggunaan ARNI memungkinkan pengurangan kebutuhan diuretik loop. Hipotensi simptomatik dilaporkan lebih umum pada pasien yang diobati dengan sacubitril/valsartan dibandingkan dengan enalapril, tetapi meskipun mengalami hipotensi, pasien ini juga mendapatkan manfaat klinis dari terapi sacubitril/valsartan.

ARNI tidak boleh digunakan bersamaan dengan ACE-I, karena dapat menyebabkan angioedema, Efek samping terjadi karena ACE-I dan ARNI memecah bradykinin secara langsung atau tidak langsung menyebabkan angioedema. Sehingga ARNi tidak boleh diberikan dalam waktu 36 jam setelah beralih ke ACE-I (Heidenreich, 2022)

Penelitian DAPA-HF menunjukkan golongan SGLT-2 inhibitor dapagliflozin menurunkan 26% angka kematian kardiovaskuler dan penurunan rehospitalisasi. Selain itu, dapagliflozin mengurangi kematian semua penyebab, mengurangi gejala gagal jantung, meningkatkan kualitas hidup. Penelitian EMPEROR-Reduced menunjukkan golongan SGLT-2 inhibitor empagliflozin menurunkan angka gabungan kematian kardiovaskuler atau rehospitalisasi sebesar 25% pada pasien dengan gejala kelas NYHA II-IV, dan LVEF $<40\%$

Oleh karena itu, dapagliflozin atau empagliflozin direkomendasikan, selain terapi gagal jantung lainnya ACE-I/ARNI, beta-blocker dan MRA, untuk pasien dengan HFrEF terlepas dari adanya diabetes atau tidak. Sifat diuretik/natriuretik dari penghambat SGLT2 mungkin memberikan manfaat tambahan dalam mengurangi kongesti.

Posisi ARB dalam pengelolaan HFrEF telah berubah selama beberapa tahun terakhir. Sekarang mereka direkomendasikan untuk pasien yang tidak dapat mentolerir ACE-I atau ARNI karena efek samping yang serius. Candesartan dalam studi CHARM-Alternative mengurangi kematian CV dan rawat inap HF pada pasien yang tidak menerima ACE-I karena intoleransi sebelumnya.¹³⁸ Valsartan, selain terapi biasa, termasuk ACE-I, mengurangi rawat inap HF dalam percobaan Val-HeFT.¹⁴⁷ Namun, tidak ada ARB yang mengurangi mortalitas semua penyebab dalam percobaan apa pun (McDonagh, 2021)



Gambar 1 Algoritma Tatalaksana Gagal Jantung

Sumber : ESC, 2021

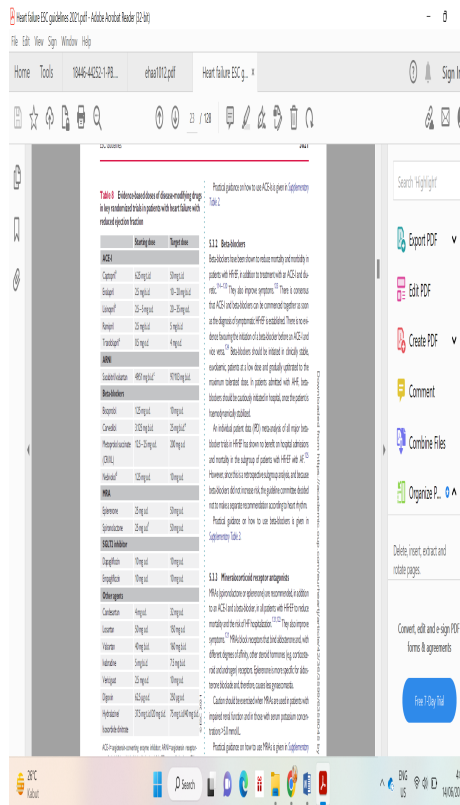
UPTITRASI DOSIS

Uji klinis ACEi, ARB, ARNi, beta blocker, dan sebagian besar obat HFrEF lainnya dimulai dengan dosis rendah menurut protokol uji. Jika dosis awal ditoleransi, protokol kemudian akan mengarahkan uptitration dosis obat seiring waktu ke dosis target tertentu kecuali jika tidak ditoleransi dengan baik. Bahkan jika gejala membaik atau indikator respons lainnya ditunjukkan pada dosis yang lebih rendah, dosis obat masih akan ditingkatkan ke dosis target yang ditentukan oleh uji coba. Karena dosis target ini adalah yang menetapkan efikasi dan keamanan obat-obatan ini dalam HFrEF dan berfungsi sebagai dasar rekomendasi pedoman penggunaan dosis target ini direkomendasikan, jika ditoleransi. Penggunaan semua 4 kelas obat telah diperkirakan mengurangi mortalitas semua penyebab sebesar 73% dibandingkan dengan tanpa pengobatan (Bassi, 2020)

Jika dosis target tidak dapat dicapai atau tidak ditoleransi dengan baik, maka dosis tertinggi yang ditoleransi direkomendasikan. Tidak ada data langsung yang menunjukkan bahwa penggunaan dosis yang lebih rendah dari obat HFrEF pada pasien, di mana dosis target yang lebih tinggi dapat ditoleransi, akan menghasilkan manfaat klinis yang sama atau serupa. Dalam

uji coba yang telah mengevaluasi respon dosis terhadap hasil, tingkat kejadian komposit lebih rendah dengan dosis target dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah (Bassi, 2020)

Analisis Vaduganathan et al. (2020), menyebutkan strategi penggunaan empat obat ini pada pasien HFrEF berusia 55 tahun memberikan tambahan keuntungan berupa 8,3 tahun bebas dari kematian kardiovaskular atau kunjungan pertama ke rumah sakit akibat gagal jantung, serta 6,3 tahun tambahan dalam hal kelangsungan hidup dibandingkan dengan kombinasi konvensional yang sering digunakan yaitu inhibitor ACE dan beta-blocker. Selain itu, pasien yang lebih tua juga mendapatkan manfaat yang signifikan.



Gambar 2.Uptitrasi terapi gagal jantung sesuai evidence based

Sumber : ESC, 2021

KESIMPULAN

Bukti saat ini menunjukkan bahwa pasien dengan HFrEF sebaiknya mendapatkan pengobatan kombinasi dengan empat obat: ARNI, beta-blocker, MRA, dan inhibitor SGLT2 secara dini untuk mendapatkan manfaat berupa penurunan angka kematian, rehospitalisasi akibat gagal jantung, dan gejala yang signifikan dan berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Bassi NS, Ziaieian B, Yancy CW, et al. Association of optimal implementation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy with outcome for patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2020;5:948–951
- 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. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263–e421
- Lilly, L. (2011) pathophysiology of heart disease. fifth edit.
- McDonagh, T., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G.F. Cleland, Andrew J.S. Coats, Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A. and Mitja Lainscak (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.42(36), pp.3599–3726. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. 2015. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung Edisi Pertama
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
- Siswanto, B. (2020) 'Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung 2020. 2nd ed.', Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2020, 6(11), pp. 951–952.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, Packer M, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121–128.