



**PERKEMBANGAN TERKINI MANAJEMEN HF<sub>r</sub>EF  
“ARNI Position in Current Guideline of Heart Failure Management in Indonesia”**

Disampaikan pada symposium Ilmiah Ikatan Dokter Indonesia Cabang Jember:  
Jember, Tanggal 28 Oktober 2023 di Hotel Java Lotus, Jember

Oleh :

Dr. dr. Suryono, SpJP(K), FIHA. FAsCC

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS JEMBER**

**2023**

## KATA PENGANTAR

Gagal jantung merupakan problem kesehatan baik di negara berkembang maupun negara maju.. Sampai saat penanganan gagal jantung terus berkembang baik dari segi diagnostik maupun terapetik dari pemeriksaan sederhana sampai pemeriksaan mutahir.

Menegakkan diagnose gagal jantung dalam praktek sehari hari terkadang sulit dibedakan dengan penyakit lain, misalnya sesak akibat kelainan paru maupun ginjal. Saat ini dikembangkan sarana diagnostik laboratorium yang dapat membantu klinisi menegakkan diagnose gagal jantung dan membedakan dengan sesak akibat kelainan organ lain

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada panitia symposium Ilmiah Ikatan Dokter Indonesia Cabang Jember yang memberikan kepercayaan kepada penulis untuk menyampaikan materi dengan judul Perkembangan terkini manajemen HFeEF “ARNI Position in Current of Heart Failure Management in Indonesia”.

Semoga materi ini dapat berguna bagi pembaca dan pemerhati gagal jantung khususnya bagi klinisi yang sering berhadapan dengan penderita gagal jantung dalam rangka mempercepat diagnosa dan penanganan gagal jantung di lapangan.

Penulis

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iii
1. Pendahuluan	1
2. Etiologi	1
3. Epidemiologi Gagal Jantung	1
4. Patofisiologi Gagal Jantung	2
5. Klasifikasi Gagal Jantung	3
6. Algoritma Diagnosis Gagal Jantung	4
7. Management Terapi Gagal Jantung	5
8. Skema Farmakologi Pada Gagal Jantung	5
9. ARNi Sebagai Alternatif Baru Pengganti ACEi Atau ARBs pada Pasien HFrEF	8
10. Tatalaksana Farmakologi Pada Pasien Gagal Jantung	14
11. Kesimpulan	14
DAFTAR PUSTAKA	15
LAMPIRAN	17

**PERKEMBANGAN TERKINI MANAJEMEN HFReF  
“ARNI Position in Current Guideline of Heart Failure Management in Indonesia”**

**SURYONO**

**PENDAHULUAN**

Gagal jantung merupakan sindrom klinis akibat kelainan fungsi atau struktural Jantung. Keluhan pasien berupa dispnea, cepat Lelah, dan edema . Gagal jantung dapat menurunkan kapasitas fungsional pasien secara signifikan dan meningkatkan resiko kematian sehingga sangat penting mendiagnosis dan meningkatkan kualitas hidup pasien Gagal jantung bukanlah diagnosis patologis tunggal, tetapi merupakan sindrom klinis yang terdiri dari gejala utama (misalnya, sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki, dan kelelahan) yang dapat disertai dengan tanda-tanda (misalnya, peningkatan tekanan vena jugularis, rhonki paru, dan edema perifer). Kelainan struktural dan/atau fungsional jantung menyebabkan peningkatan tekanan intrakardiak dan/atau penurunan curah jantung saat istirahat/aktifitas (Heidenreich et al., 2022)

**ETIOLOGI**

Terdapat banyak faktor yang dapat menyebabkan risiko gagal jantung. Penyebab ini dapat dibagi menjadi dua yaitu penyebab yang dapat dikendalikan dan tidak dapat dikendali. Penyebab utama gagal jantung adalah peningkatan tekanan atau kelebihan volume (Segovia Cubero et al., 2004)

**EPIDEMIOLOGI GAGAL JANTUNG**

Gagal Jantung atau *Heart Failure* (HF) mengenai lebih dari 64 juta orang di seluruh dunia. *Chronic Heart Failure* merupakan penyebab utama pasien usia lebih dari 65 tahun melakukan pengobatan secara intensif di rumah sakit dan memberikan dampak yang signifikan terhadap beban klinis dan ekonomi (Lippi & Sanchis-Gomar, 2020). Terdapat 3 komorbid utama penyebab gagal jantung antara lain atrial fibrilasi, hipertensi dan diabetes (Sweatt,S.K, Gower, B.A, Chieh, A.Y, Liu, Y, Li, 2016). Biaya rawat inap di rumah sakit pasien HF berkisar antara 6.000 hingga 15.000 dolar di Kanada. Tingkat rawat inap berulang cukup tinggi pada usia lansia (55-65 thn), berkisar antara 27%-47% dalam waktu 3-6 bulan. Pasien rawat inap untuk gagal jantung biasanya antara 5 dan 10 hari. Perawatan RS dengan durasi lebih lama umumnya dilaporkan di Eropa daripada di Amerika Serikat (Azad & Lemay, 2014). Pada tahun 2012, total biaya untuk gagal jantung diperkirakan mencapai 30,7 miliar, dengan dua pertiganya disebabkan oleh

biaya medis langsung. Tanpa perbaikan biaya perawatan pada tahun 2030, biaya diperkirakan mencapai 69,8 miliar. Hal ini diperkirakan mengalami peningkatan sebesar 127%. Ini setara dengan sekitar 244 miliar untuk setiap orang dewasa di Amerika Serikat (Cowie et al., 2014).

Penelitian memperkirakan bahwa lebih dari separuh penderita gagal jantung kongestif akan bertahan hidup selama 5 tahun setelah terdiagnosis sekitar 50%. Sekitar 35% akan bertahan selama 10 tahun. Namun, dalam beberapa kasus, seseorang dapat memperpanjang harapan hidupnya melalui perubahan gaya hidup, pengobatan, dan pembedahan (Jones et al., 2019).

### PATOFISIOLOGI GAGAL JANTUNG

Terdapat tiga kondisi yang mendasari terjadinya gagal jantung, yaitu gangguan mekanik (beberapa faktor yang mungkin bisa terjadi secara tunggal atau bersamaan yaitu beban tekanan, beban volume, tamponade jantung atau kontriksi perikard, obstruksi pengisian ventrikel, aneurisme ventrikel, disenergi ventrikel, restriksi endokardial atau miokardial) dan abnormalitas otot jantung yang terdiri dari primer (kardiomiopati, miokarditis metabolic seperti DM, toksin atau sitostatika) dan sekunder (iskemia, penyakit sistemik, penyakit infiltrative, dan korpulmonal) (Schwinger, 2021, Nurkhalis & Adista, 2020)

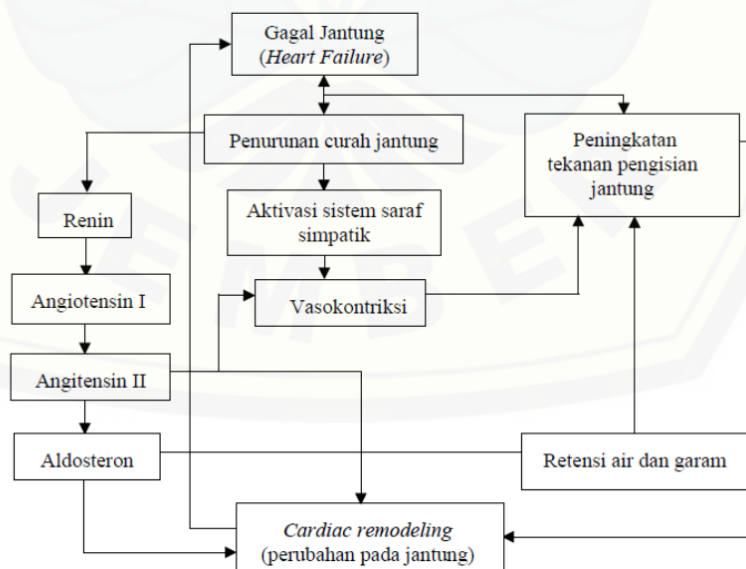


Figure 1 Patofisiologi gagal jantung

## KLASIFIKASI GAGAL JANTUNG

Grade gagal jantung menurut AHA (Heidenreich et al., 2022)

A	Berisiko menderita gagal jantung tapi tidak terdapat kelainan anatomis jantung	Hipertensi sistemik, penyakit arteri korones, diabetes melitus
B	Terdapat kelainan struktural jantung, tapi tidak bergejala	Hipertrofi atau fibrosis ventrikel kiri, dilatasi ventrikel kiri, infark miokard sebelumnya
C	Terdapat kelainan struktural jantung, dengan gejala klinis	Dispnea atau kelelahan akibat disfungsi sistolik ventrikel kiri, pasien tanpa gejala yang sedang menjalani pengobatan gagal jantung sebelumnya
D	EPasien dengan penyakit jantung structural stadium lanjut dengan gejala gagal jantung yang nyata saat istirahat meskipun terapi medis sudah maksimal diberikan	Pasien yang dirawat di RS karena HF, pasien di rumah sakit yang menunggu transplantasi jantung,

Derajat fungsional NYHA (New York Heart Association)

Kelas	Gejala
1	Normal, Mampu melakukan aktivitas seperti biasa
2	Sesak napas saat mengerjakan aktivitas berat
3	Sesak napas saat mengerjakan aktivitas ringan.
4	Sesak nafas saat istirahat

Klasifikasi Heart Failure Berdasarkan LVEF

HFrEF (HF with reduced EF)	LVEF $\leq 40\%$
HFimpEF (HF with improved EF)	Previous LVEF $\leq 40\%$ and a follow-up measurement of LVEF $>40\%$
HFmrEF (HF with mildly reduced EF)	LVEF 41%–49% Evidence of spontaneous or provokable increased LV filling pressures (eg, elevated natriuretic peptide, noninvasive and invasive hemodynamic measurement)
HFpEF (HF with preserved EF)	LVEF $\geq 50\%$ Evidence of spontaneous or provokable increased LV filling pressures (eg, elevated natriuretic peptide, noninvasive and invasive hemodynamic measurement)

## ALGORITMA DIAGNOSIS GAGAL JANTUNG

Perubahan struktural dan fungsional jantung sebagai penyebab yang mendasari presentasi klinis mendukung diagnosis HFmrEF dan HFpEF. Kriteria untuk diagnosis HFmrEF dan HFpEF memerlukan bukti peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri saat istirahat, olahraga, atau provokasi lainnya. Kriteria ini dapat dipenuhi dengan temuan peningkatan kadar peptida natriuretik, parameter diastolik ekokardiografi seperti  $E/e' \geq 15$  atau bukti lain peningkatan tekanan pengisian, atau pengukuran hemodinamik invasif saat istirahat atau olahraga. Bukti penyakit jantung struktural (misalnya, perubahan struktural atau fungsional ventrikel kiri) dapat digunakan untuk mendukung diagnosis HFpEF lebih lanjut. Perubahan struktural utama adalah peningkatan ukuran dan volume atrium kiri (indeks volume atrium kiri) dan/atau peningkatan massa ventrikel kiri (indeks massaventrikelkiri)

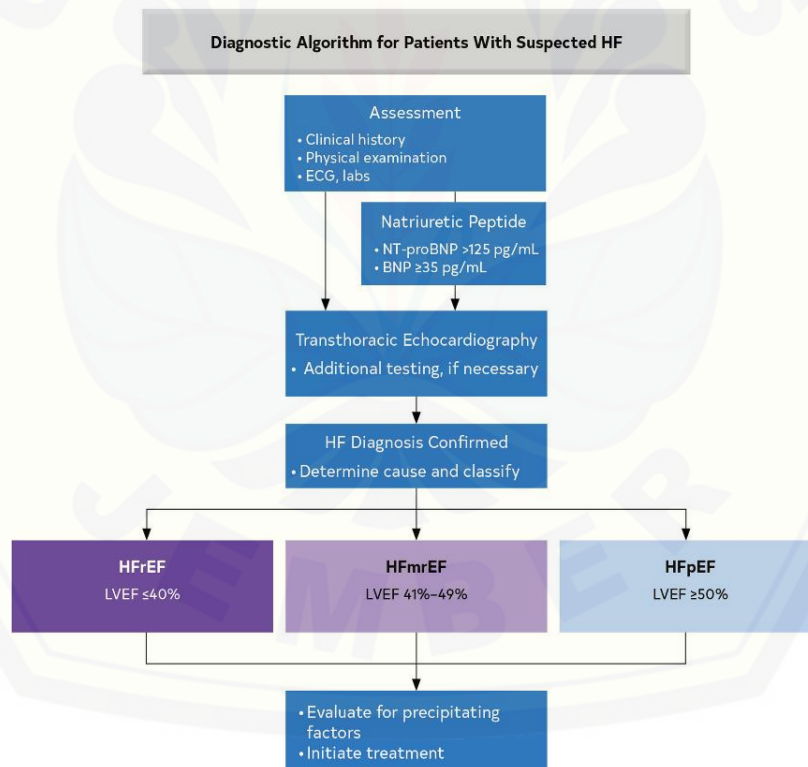


Figure 2 Algoritma pasien terduga Heart Failure

## MANAGEMENT TERAPI GAGAL JANTUNG

Terapi gagal jantung meliputi tatalaksana non farmakologi dan farmakologi. Management terapi pada gagal jantung bertujuan untuk menurunkan mortalitas, meringankan gejala dan tanda, memperbaiki kualitas hidup, menghilangkan edema dan retensi cairan, meningkatkan aktivitas fisik, mengurangi kelelahan dan sesak nafas, mengurangi kebutuhan rawat inap, mencegah kerusakan atau perburukan miokard, remodeling miokard dan mencegah gejala dan akumulasi cairan (PERKI, 2020)

Tatalaksana non farmakologi Pasien Gagal Jantung antara lain:

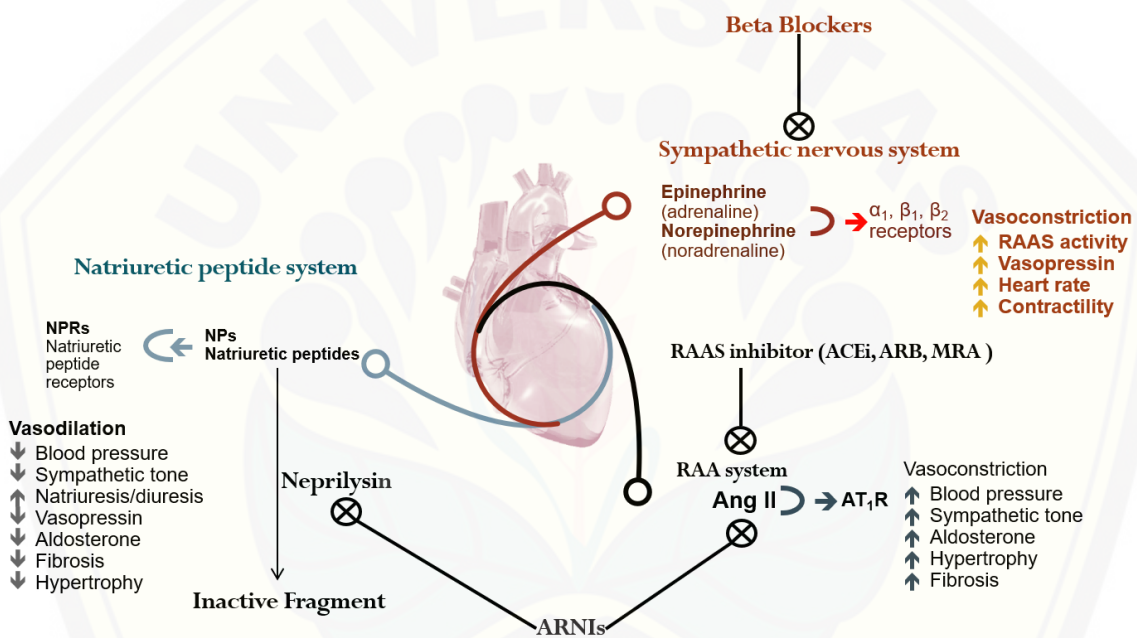
1. Manajemen perawatan mandiri
2. Ketaatan dalam berobat
3. Pemantauan berat badan
4. Asupan cairan yang sesuai dengan berat badan
5. Pengurangan berat badan untuk mencegah perburukan gagal jantung
6. Latihan fisik

## SKEMA FARMAKOLOGI PADA GAGAL JANTUNG

Terapi obat-obat gagal jantung ditunjukkan untuk menurunkan konsumsi oksigen antara lain menurunkan heart rate, menurunkan tekanan dinding pembuluh darah ventrikel (sistole dan diastole), memperbaiki aliran darah coroner dan mencegah thrombosis koroner. Neurohumoral factor berperan penting dalam patofisiologi heart failure. Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) memainkan peran penting dalam mengatur tekanan darah sistolik dan diastolik dalam tubuh, sedangkan aktivitasnya yang berlebihan menyebabkan serangkaian perubahan buruk pada sistem kardiovaskular dan ginjal serta menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah arteri. Sistem renin-angiotensin-aldosteron menyebabkan peningkatan konsentrasi renin, angiotensin II plasma, dan aldosteron. Angiotensin II adalah vasokonstriktor poten pada ginjal (arteriol eferen) dan sirkulasi sistemik, yang merangsang pelepasan noradrenalin dari terminal saraf simpatis, menghambat tonus vagal, dan mendorong pelepasan aldosteron. Hal ini menyebabkan retensi natrium dan air serta peningkatan ekskresi kalium. Sympathetic nervous system (SNS) teraktivasi sebagai mekanis pertahanan homeostasis. Aktivasi SNS dan RAAS yang berlebihan memicu timbulnya hipertofi cardiac dan fibrosis (Kuwahara, 2021). Sistem saraf simpatis (SNS) mempunyai dampak yang besar terhadap kardiovaskular antara lain peningkatan kontraktilitas jantung, reduksi kapasitas pembuluh darah vena, dan konstiksi resistensi pembuluh darah (Kishi, 2012)



Peptida natriuretik, yang diaktifkan pada gagal jantung, memainkan peran kardioprotektif yang penting. Peptida natriuretik kardioprotektif yang paling menonjol adalah atrium peptida natriuretik (ANP) dan brain peptida natriuretik (BNP), yang banyak diekspresikan dan disekresikan di atrium dan ventrikel, masing-masing, dan peptida natriuretik tipe C (CNP), yang diekspresikan terutama di pembuluh darah, sentral sistem saraf, dan tulang. ANP dan BNP menunjukkan efek antagonis terhadap angiotensin II melalui tindakan diuretik / natriuretik, tindakan vasodilatasi, dan penghambatan sekresi aldosteron, sedangkan CNP terlibat dalam pengaturan tonus pembuluh darah dan tekanan darah (Kuwahara, 2021, Fabris et al., 2019)



Ang=angiotensin; AT<sub>1</sub>R=angiotensin II type 1 receptor; NPs=natriuretic peptides; NPRs=natriuretic peptide receptors; RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system.

Figure 3 Skema target terapi pada pasien gagal jantung

### Atrial Natriuretic Peptide (ANP) dan Brain Natriuretic Peptide

Penelitian yang dilakukan oleh Kato, 2020, mengungkapkan bahwa ANP dan BNP adalah hormon yang disekresikan dari jantung ke dalam aliran darah sebagai respons terhadap beban preload dan afterload, menghibisi peningkatan tekanan darah (BP) dan mengurangi retensi cairan melalui reseptor spesifik. Sementara itu, CNP ditemukan diproduksi oleh endotel pembuluh darah, bertindak sebagai mediator lokal yang berpotensi sebagai protector pembuluh darah. Karena NPs tidak hanya

mengerahkan tindakan menurunkan tekanan darah tetapi juga mengurangi kerusakan organ yang disebabkan oleh hipertensi.

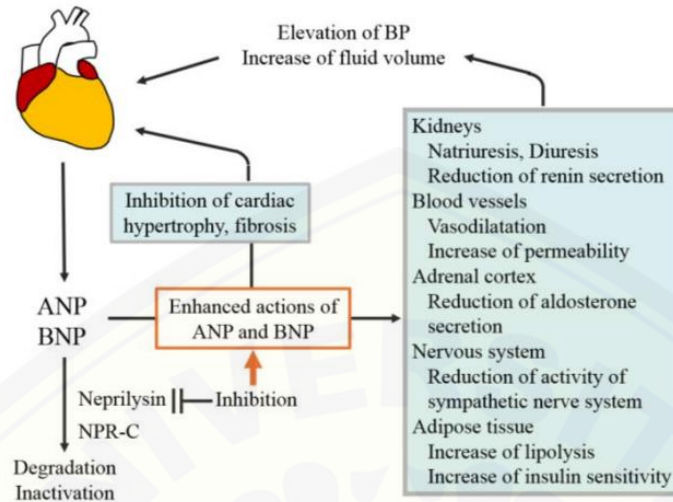


Figure 4 Peptida natriuretik dan penghambatan neprilysin pada hipertensi dan kerusakan organ akibat hipertensi

**NT-proBN (N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide) dan hs-TNT (High Sensitive Troponin T) merupakan Biomarker utama pada gagal jantung**

Brain Peptida natriuretik (BNP) adalah peptida 32 asam amino yang dinamai berdasarkan deteksi awalnya di otak babi. Konsentrasi tertinggi ditemukan di ventrikel, tempat BNP dihasilkan dari proteolisis prekursor 108 asam amino, proBNP. Hormon BNP aktif yang disekresikan dan fragmen N-terminal yang tidak aktif, NT-proBNP, keduanya dapat diukur dalam serum. Sekresi BNP dipengaruhi oleh beberapa kondisi patofisiologi yang terutama berhubungan dengan adanya disfungsi jantung, regangan miokard dan tekanan pengisian yang tinggi serta aktivasi neuro-hormonal. Aktivitas biologis BNP cenderung mengimbangi mekanisme patofisiologis gagal jantung meningkatkan natriuresis dan diuresis, dengan cara menghambat aktivasi neuro-hormonal dan remodeling jantung. BNP dan NT-proBNP adalah *goldstandart* untuk diagnosis dan prognosis pasien dengan gagal jantung. Biomarker ini meningkat sebagai respons terhadap stres dinding miokard dan kongesti jantung, sebagai evaluasi terapi gagal jantung. Dapat digunakan untuk memprediksi outcome pengobatan dan terapi gagal jantung. di masa yang akan datang (Kato, 2020, Fabris et al., 2019)

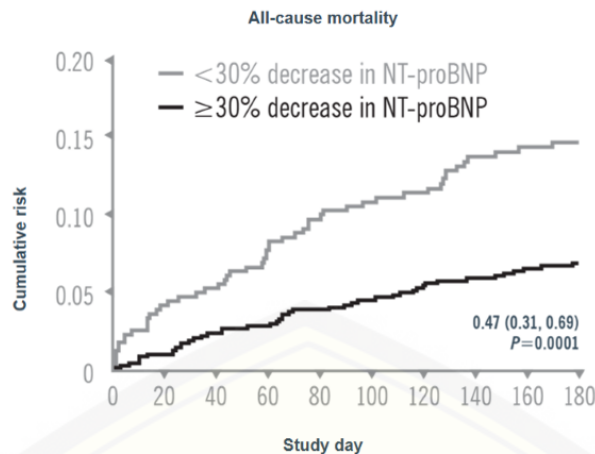


Figure 5 Penurunan NT-proBNP lebih dari 30 persen telah terbukti berhubungan dengan penurunan risiko rawat inap gagal jantung dan kematian akibat penyakit kardiovaskular

### ARNI sebagai Alternatif Baru Pengganti ACEI atau ARBS pada Pasien HFrEF

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) memainkan peran penting dalam patofisiologi gagal jantung, sehingga morbiditas dan mortalitas pasien HFrEF dapat ditingkatkan dengan memblokir RAAS. Pada pasien dengan HFrEF, terjadi peningkatan regulasi RAAS, yang pada gilirannya menyebabkan produksi peptida natriuretik yang berlebihan: peptida natriuretik tipe-B (BNP), peptida natriuretik tipe-A yang diturunkan dari atrium (ANP), peptida natriuretik tipe-C yang diturunkan dari endotelium. (CNP) dan urodilatin yang berasal dari ginjal. Akibatnya, peptida natriuretik memodulasi respons terhadap RAAS dengan meningkatkan natriuresis dan vasodilatasi. Sehingga strategi terbaik untuk meningkatkan hasil HFrEF adalah dengan menghambat pemecahan peptida natriuretik dan memblokir RAAS pada saat yang bersamaan (Książczyk & Lelonek, 2020, She et al., 2021).

Neprilysin adalah metalloendopeptidase dan memecah beberapa substrat berbeda seperti ANP, BNP, CNP, endothelin, substansi P, bradikinin dan angiotensin II menjadi fragmen tidak aktif, dan sebagai konsekuensinya, ia mengurangi kadar serum semua peptida ini. Penghambatan neprilysin dengan sacubitril menghasilkan peningkatan kadar serum peptida natriuretik dan angiotensin II yang merangsang aktivitas RAAS dan melawan aktivitas menguntungkan peptida natriuretic. Kombinasi sacubitril inhibitor neprilysin dan valsartan inhibitor reseptor angiotensin tampaknya merupakan pilihan yang lebih baik dibandingkan obat lain yang diberikan dalam penatalaksanaan gagal jantung karena obat ini mempengaruhi patofisiologi gagal

jantung: obat ini mencegah degradasi peptida natriuretik dan sekaligus menghambat RAAS (Książczyk & Lelonek, 2020).

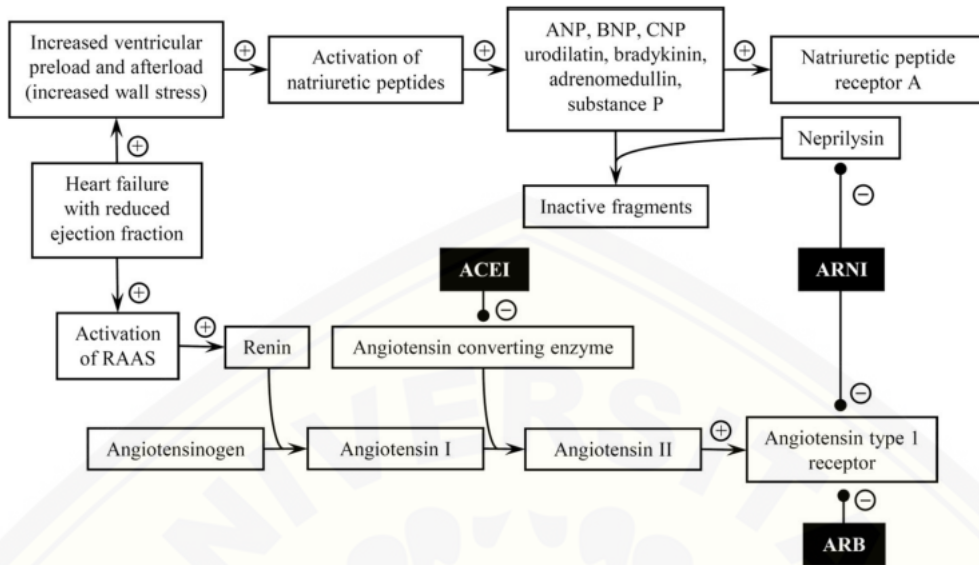


Figure 6 Peran ARNI dalam pengobatan heart failure

Menurut penelitian studi prospektis yang dilakukan oleh Boehmer et al., 2022, Pasien dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi tereduksi (HFrEF) yang mendapat terapi medis optimal dijadwalkan untuk beralih ke terapi ARNI ,setelah tiga bulan menjalani terapi ARNI, heart rate menunjukkan penurunan yang signifikan sebesar 7%.

Safety events	Uperio N=440	Enalapril (n=441)	Uperio vs enalapril Relative risk (95% CI)
Worsening renal function, %*	13.6	14.7	0.93 (0.67 to 1.28)
Hyperkalaemia, %	11.6	9.3	1.25 (0.84 to 1.84)
Symptomatic hypotension, %	15.0	12.7	1.18 (0.85 to 1.64)
Angioedema events, %†	0.2	1.4	0.17 (0.02 to 1.38)

Figure 7 Tingkat disfungsi ginjal, hiperkalemia, dan hipotensi simtomatik tidak berbeda secara signifikan antara kelompok sacubitril-valsartan dan kelompok enalapril (Velazquez et al., 2019)

	ENTRESTO (n=440)	Enalapril (n=441)	ENTRESTO vs enalapril Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>
Serious Composite, %	9.3	16.8	0.54
Death, %	2.3	3.4	0.66
Rehospitalisation for HF, %	8.0	13.8	0.56
Requirement of LVAD, %	0.2	0.2	0.99
Cardiac Transplant, %	0	0	-

Figure 8. Hasil outcome terapi selama 8 minggu penobatan sacubitril-valsartan di rumah sakit dikaitkan dengan rehospitalisasi, kematian akibat penyakit kardiovaskuler yang lebih rendah untuk pengobatan gagal jantung dibandingkan terapi enalapril (Velazquez et al., 2019)

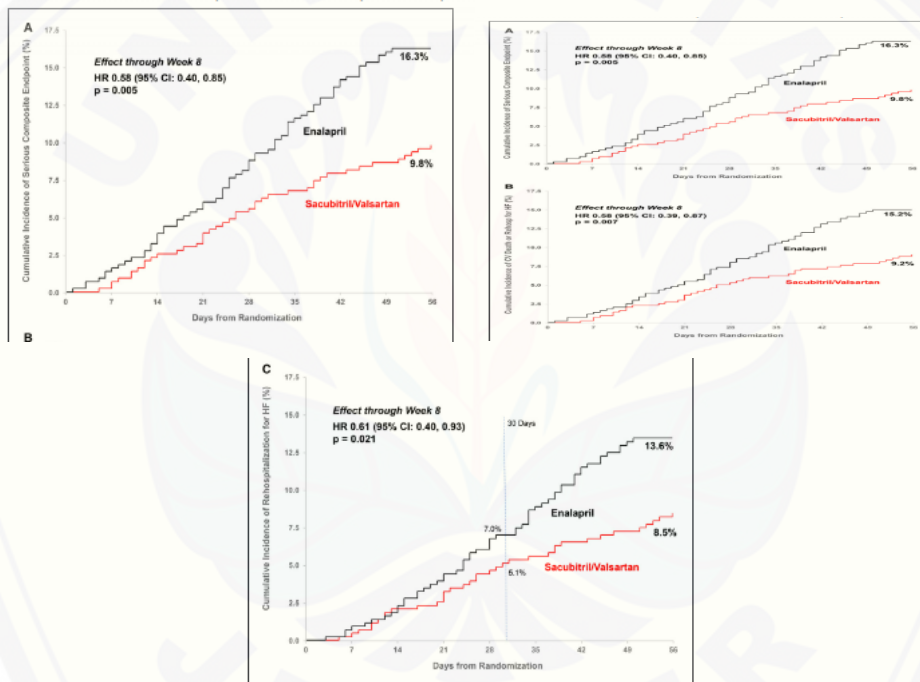


Figure 9 Pengaruh Sacubitril-Valsartan pada hasil klinis pasien gagal jantung

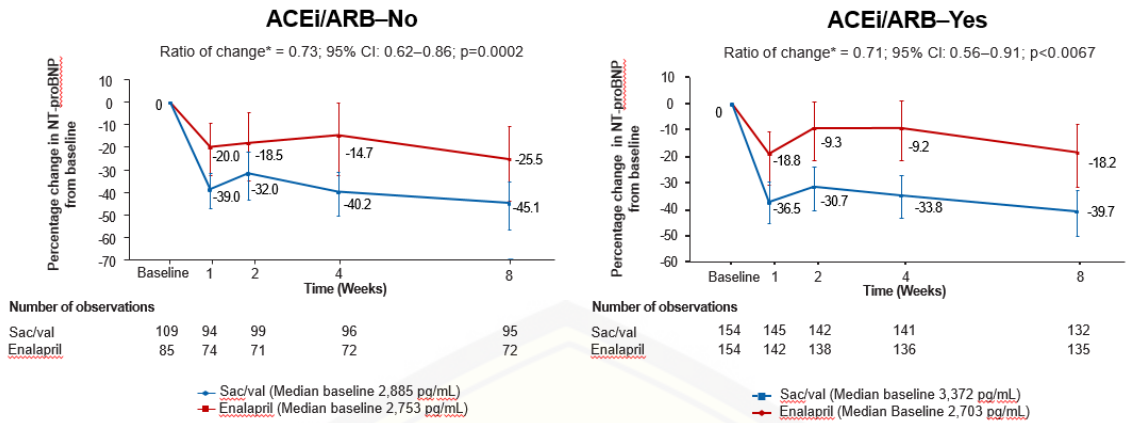


Figure 10 Data grafik tersebut secara signifikan menunjukkan data bahwa Sacubitril–Valsartan mampu menurunkan NT-proBNP dibandingkan dengan enalapril terlepas dari status pengobatan ACEi/ARB pasien sebelumnya

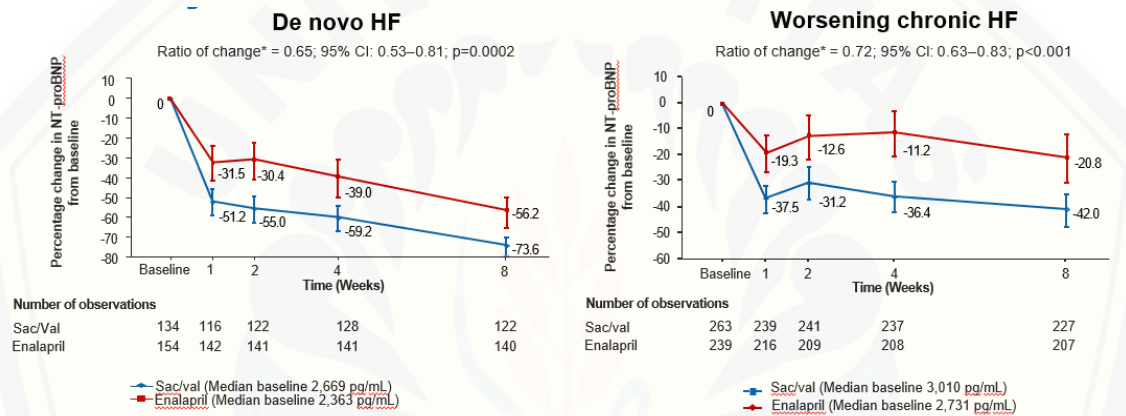


Figure 11 Data grafik tersebut secara signifikan menunjukkan data bahwa Sacubitril–Valsartan mampu menurunkan NT-proBNP enalapril terlepas dari riwayat gagal jantung sebelumnya

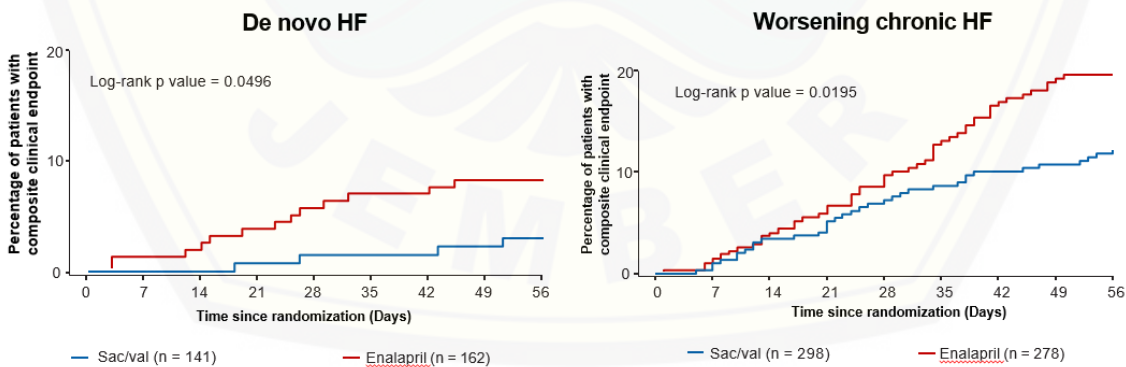


Figure 12 pengobatan Sacubitril–Valsartan menunjukkan penurunan rehospitalisasi yang lebih rendah pada de novo heart failure dan worsening chronic heart failure

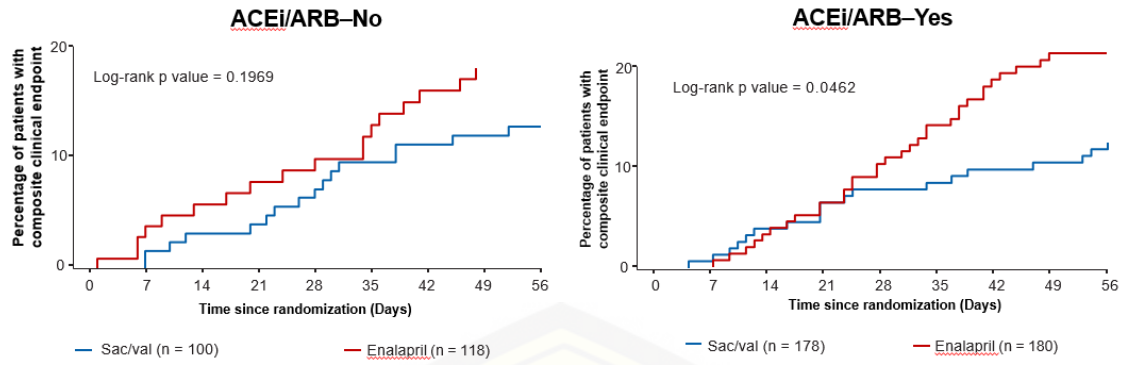


Figure 13 Pengobatan Sacubitril-Valsartan menunjukkan penurunan kematian kardiovaskuler atau rehospitalisasi pada sekelompok pasien dengan pengobatan ACEi/ARB sebelumnya.

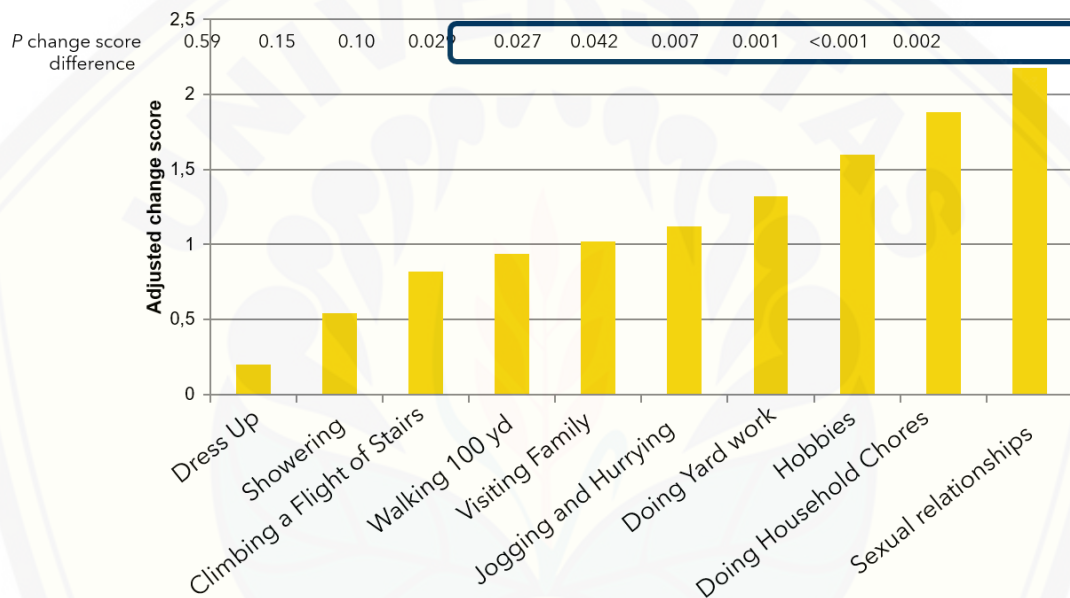


Figure 14 Pengaruh sacubitril-valsartan setelah pengobatan selama 8 bulan terhadap kualitas hidup pasien menggunakan kuesioner Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) menunjukkan hasil signifikan dengan respons terbesar pada pekerjaan rumah tangga dan hubungan seksual (Chandra et al., 2018)

TATALAKSANA FARMAKOLOGI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG

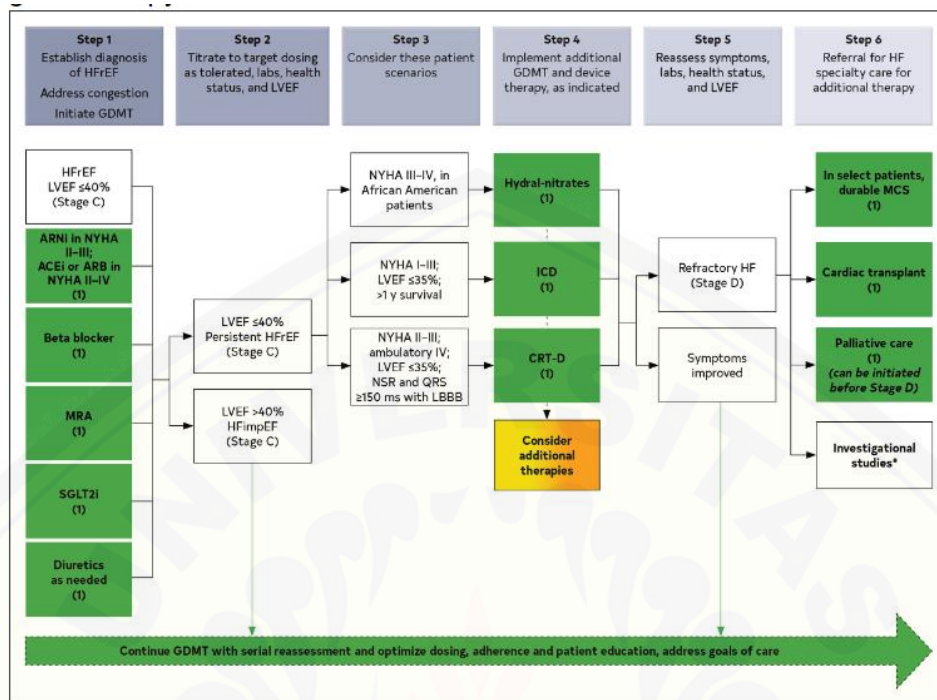


TABLE 14 Drugs Commonly Used for HF/EF (Stage C HF)

Drug	Initial Daily Dose(s)	Target Doses(s)	Mean Doses Achieved in Clinical Trials	References
<b>ACEI</b>				
Captopril	6.25 mg 3 times daily	50 mg 3 times daily	122.7 mg total daily	(19)
Enalapril	2.5 mg twice daily	10-20 mg twice daily	16.6 mg total daily	(3)
Fosinopril	5-10 mg once daily	40 mg once daily	NA	...
Lisinopril	2.5-5 mg once daily	20-40 mg once daily	32.5-35.0 mg total daily	(17)
Perindopril	2 mg once daily	8-16 mg once daily	NA	...
Quinapril	5 mg twice daily	20 mg twice daily	NA	...
Ramipril	1.25-2.5 mg once daily	10 mg once daily	NA	...
Trandolapril	1 mg once daily	4 mg once daily	NA	...
<b>ARB</b>				
Candesartan	4-8 mg once daily	32 mg once daily	24 mg total daily	(20)
Losartan	25-50 mg once daily	50-150 mg once daily	129 mg total daily	(18)
Valsartan	20-40 mg once daily	160 mg twice daily	254 mg total daily	(21)
<b>ARNI</b>				
Sacubitril-valsartan	49 mg sacubitril and 51 mg valsartan twice daily (therapy may be initiated at 24 mg sacubitril and 26 mg valsartan twice daily)	97 mg sacubitril and 103 mg valsartan twice daily	182 mg sacubitril and 193 mg valsartan total daily	(22)
<b>Beta blockers</b>				
Bisoprolol	1.25 mg once daily	10 mg once daily	8.6 mg total daily	(1)
Carvedilol	3.125 mg twice daily	25-50 mg twice daily	37 mg total daily	(23)
Carvedilol CR	10 mg once daily	80 mg once daily	NA	...
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5-25 mg once daily	200 mg once daily	159 mg total daily	(11)
<b>Mineralocorticoid receptor antagonists</b>				
Spirolactone	12.5-25 mg once daily	25-50 mg once daily	26 mg total daily	(6)
Eplerenone	25 mg once daily	50 mg once daily	42.6 mg total daily	(13)
<b>SGLT2i</b>				
Dapagliflozin	10 mg once daily	10 mg once daily	9.8 mg total daily	(8)
Empagliflozin	10 mg once daily	10 mg once daily	NR	(9)
<b>Isosorbide dinitrate and hydralazine</b>				
Fixed dose combination	20 mg isosorbide dinitrate and 37.5 mg hydralazine 3 times daily	40 mg isosorbide dinitrate and 75 mg hydralazine 3 times daily	90 mg isosorbide dinitrate and ~175 mg hydralazine total daily	(10)
Isosorbide dinitrate and hydralazine	20-30 mg isosorbide dinitrate and 25-50 mg hydralazine 3-4 times daily	120 mg isosorbide dinitrate total daily in divided doses and 300 mg hydralazine total daily in divided doses	NA	(24)
<b>I<sub>1</sub> Channel inhibitor</b>				
Ivabradine	5 mg twice daily	7.5 mg twice daily	12.8 total daily	(25-27)
<b>Soluble guanylate cyclase stimulator</b>				
Vericiguat	2.5 mg once daily	10 mg once daily	9.2 mg total daily	(28)
Digoxin	0.125-0.25 mg daily (modified according to monogram)	Individualized variable dose to achieve serum digoxin concentration 0.5-0.9 ng/mL	NA	(29,30)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CR, controlled release; CR/XL, controlled release/extended release; HF, heart failure; HF/EF, heart failure with reduced ejection fraction; NA, not applicable; NR, not reported; and SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor.



<b>Angiotensin Receptor Blockers (Arb)</b>	Sebagai pilihan alternatif pada pasien dengan gejala ringan sampai berat (kelas fungsional II - IV NYHA) yang intoleran pada ACE-I • ARB dapat menyebabkan perburukan fungsi ginjal, hiperkalemia, dan hipotensi simtomatik sama seperti ACE-I, tetapi ARB sedikit menyebabkan batuk .
<b>Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (Arni) = Sacubitril/ Valsartan</b>	Pada pasien yang masih simtomatik dengan dosis S juga diberikan terapi baru sebagai pengganti ACE-I / ARB yaitu Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor (ARNI) yang merupakan kombinasi molekuler valsartan-sacubitril. Sacubitril merupakan penghambat enzim neprilisin yang akan menyebabkan memperbaiki remodeling miokard, diuresis dan natriuresis serta mengurangi vasokonstriksi, retensi cairan dan garam. Dosis yang dianjurkan adalah 50 mg (2 kali per hari) dan dapat ditingkatkan hingga 200 mg (2 kali per hari).
<b>Beta-Blocker</b>	Untuk menurunkan aktivitas saraf simpatis
<b>MRA (Mineralocorticoid Receptor Antagonist)</b>	Bekerja dengan cara memblokir reseptor yang mengikat aldo-steron yang dapat meningkatkan remodeling dan disfungsi ventrikel jantung dengan berbagai tingkat afinitas, hormon steroid seperti kortikosteroid dan androgen
<b>SGLT2i</b>	Inhibitor SGLT2 memblokir reabsorpsi natrium di tubulus proksimal ginjal. Akibatnya, hal ini dapat menyebabkan natriuresis yang signifikan serta diuresis osmotik akibat glukosuria.

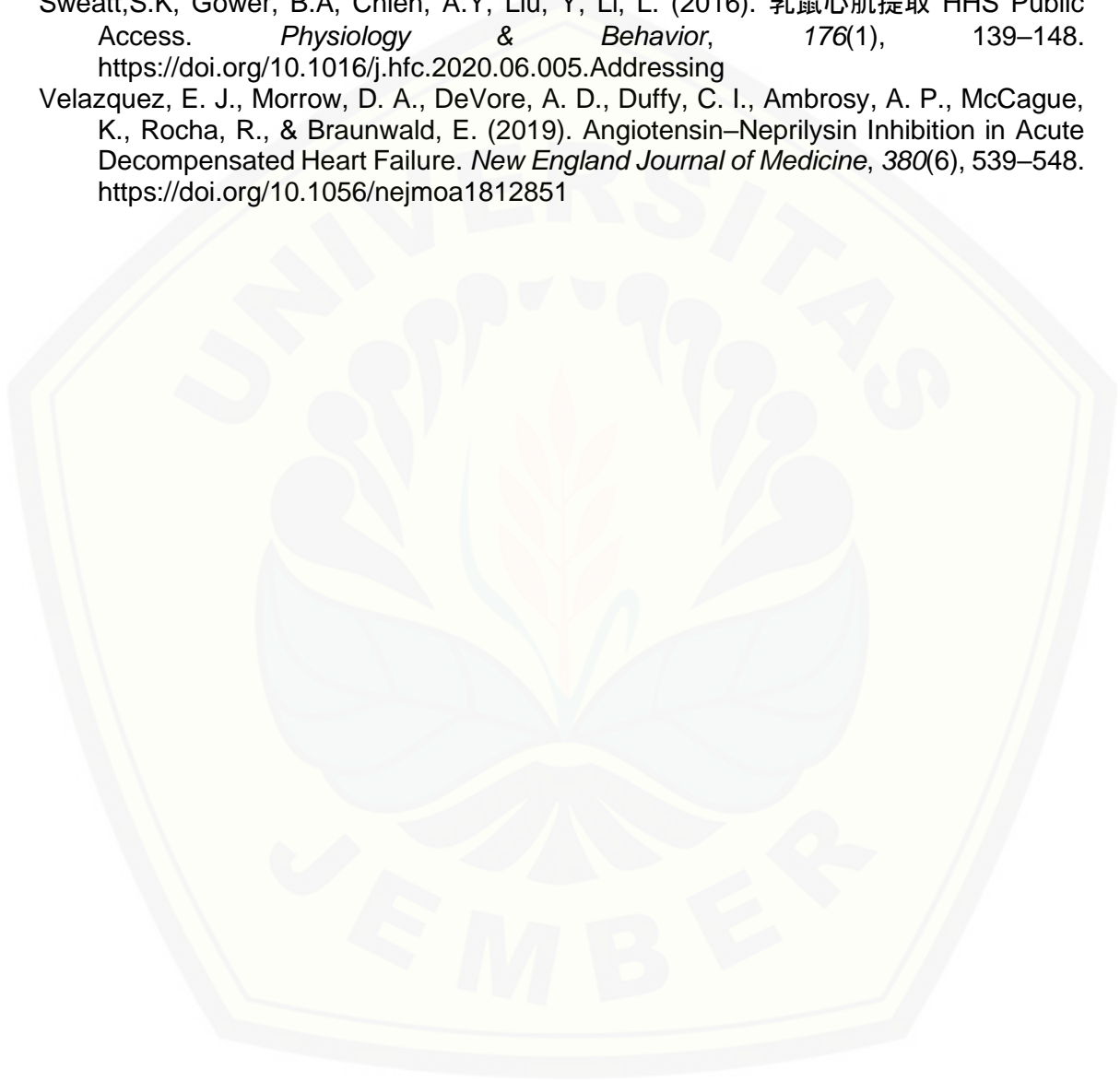
### Kesimpulan

Gagal jantung disebabkan oleh tiga komorbid tertinggi yaitu Atrial Fibrilasi, hipertensi dan diabetes. Meningkatnya penderita gagal jantung mempengaruhi beban klinis dan sosio ekonomi suatu negara. NEP memainkan peran penting dalam degradasi vasodilator dan agen kardioprotektif (NP, BK, dan ADM) yang berdampak pada perkembangan HF. Menghambat NEP tanpa menghambat RAAS tidak memberikan pengaruh yang signifikan dan dampak terus menerus pada pasien gagal jantung. Sacubitril/ valsartan dengan menghambat NEP dan RAAS mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien HFrEF.

## DAFTAR PUSTAKA

- Azad, N., & Lemay, G. (2014). Management of chronic heart failure in the older population. *Journal of Geriatric Cardiology*, 11(4), 329–337. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.008>
- Boehmer, A. A., Schubert, T., Zezyk, C., Kaess, B., & Ehrlich, J. R. (2022). *ARNI effects in HFrEF . Risk reduction beyond LVEF ESC Congress 2022 – Barcelona , Spain. August, 2022.*
- Chandra, A., Lewis, E. F., Claggett, B. L., Desai, A. S., Packer, M., Zile, M. R., Swedberg, K., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Lefkowitz, M. P., Katova, T., McMurray, J. J. V., & Solomon, S. D. (2018). Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure, A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiology*, 3(6), 498–505. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0398>
- Cowie, M. R., Anker, S. D., Cleland, J. G. F., Felker, G. M., Filippatos, G., Jaarsma, T., Jourdain, P., Knight, E., Massie, B., Ponikowski, P., & López-Sendón, J. (2014). Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Failure*, 1(2), 110–145. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12021>
- Fabris, E., Merlo, M., Rapezzi, C., Ferrari, R., Metra, M., Frigerio, M., & Sinagra, G. (2019). Sacubitril/Valsartan: Updates and Clinical Evidence for a Disease-Modifying Approach. *Drugs*, 79(14), 1543–1556. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01181-2>
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 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. In *Circulation* (Vol. 145, Issue 18). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Jones, N. R., Roalfe, A. K., Adoki, I., Hobbs, F. D. R., & Taylor, C. J. (2019). Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 21(11), 1306–1325. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1594>
- Kato, J. (2020). Natriuretic peptides and neprilysin inhibition in hypertension and hypertensive organ damage. *Peptides*, 132, 170352. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170352>
- Kishi, T. (2012). Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *Journal of Cardiology*, 59(2), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.12.006>
- Książczyk, M., & Lelonek, M. (2020). Angiotensin receptor/neprilysin inhibitor—a breakthrough in chronic heart failure therapy: summary of subanalysis on PARADIGM-HF trial findings. *Heart Failure Reviews*, 25(3), 393–402. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09879-x>
- Kuwahara, K. (2021). The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacology and Therapeutics*, 227, 107863. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863>
- Lippi, G., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*, 5(Ci), 2–7. <https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03>
- Nurkhalis, & Adista, R. J. (2020). Manifestasi Klinis dan Tatalaksana Gagal Jantung. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*, 3(3), 36–46.
- PERKI. (2020). Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. *Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia*, 848–853.
- Schwinger, R. H. G. (2021). Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis*

- and Therapy*, 11(1), 263–276. <https://doi.org/10.21037/CDT-20-302>
- Segovia Cubero, J., Alonso-Pulpón Rivera, L., Pereira Moral, R., & Silva Melchor, L. (2004). Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 57(3), 250–259. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(06\)60143-6](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(06)60143-6)
- She, J., Lou, B., Liu, H., Zhou, B., Jiang, G. T., Luo, Y., Wu, H., Wang, C., & Yuan, Z. (2021). ARNI versus ACEI/ARB in Reducing Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. *ESC Heart Failure*, 8(6), 4607–4616. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13644>
- Sweatt, S.K., Gower, B.A., Chieh, A.Y., Liu, Y., Li, L. (2016). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.005>. Addressing
- Velazquez, E. J., Morrow, D. A., DeVore, A. D., Duffy, C. I., Ambrosy, A. P., McCague, K., Rocha, R., & Braunwald, E. (2019). Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 380(6), 539–548. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812851>



LAMPIRAN



**Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia  
Cabang Surabaya**

**Secretariat :**

Jalan Manyar Jaya II No. 10-12, Kel. Menur Pumpungan,  
Kec. Sukolilo, Surabaya 60118

Telp Fax : (031)-5953135, Phone : 0822 4577 3839

Email : [PerkiSbyOfficial@gmail.com](mailto:PerkiSbyOfficial@gmail.com), website : [Perkisurabaya.com](http://Perkisurabaya.com)

Surabaya, 30 September 2023

Nomor : 28/S.U/PERKI.SBY/X/2023  
Lampiran : -  
Perihal : Permohonan Narasumber

Kepada Yth  
**Dr. Suryono, SpJP(K), FIHA**

Di -

Tempat

Dengan Hormat,

Sehubungan dengan akan diselenggarakannya symposium dengan tema "*Perkembangan Terkini Manajemen HFREF "ARNI Position in Current Guideline of Heart Failure Management Di Indonesia"*" oleh PERKI Cabang Surabaya, maka dari itu kami berharap kesediaan dokter untuk menjadi speaker dalam symposium yang akan diselenggarakan pada:

Hari/Tanggal : Sabtu, 28 Oktober 2023  
Pukul : 09.00 – 13.00 WIB  
Tempat : Hotel Java Lotus , Jember

Demikian surat permohonan ini kami buat, atas ketersediaan dan perhatiannya kami ucapkan terimakasih.

PERKI Cabang Surabaya  
Ketua



dr. Jordan Bakhriansyah, SpJP., FIHA  
NPA PERKI. 554

**CERTIFICATE  
OF ATTENDANCE**  
IS PRESENTED TO

**Dr. Suryono, SpJP (K), FIHA**

FOR ATTENDING  
SYMPOSIUM  
PERKEMBANGAN TERKINI MANAJEMEN HFREF  
"ARNI POSITION IN CURRENT GUIDELINE OF HEART FAILURE MANAGEMENT" DI INDONESIA  
28 OCTOBER 2023  
AS A **SPEAKER**

**dr. Jordan Bakhriansyah, Sp.JP., FIHA**  
CHAIRMAN OF PERKI SURABAYA

NO. SKP : **944/PKB/IDI-W3/2023**  
Participant : **3** SKP, Moderator : **2** SKP, Speaker : **8** SKP, Committee : **1** SKP

