Mekanisme Ivabradine sebagai Terapi Gagal Jantung dengan Penurunan Fraksi Ejeksi

Jhons Fatriyadi Suwandi, Giska Tri Putri, Puji Indah Permatasari
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Gagal jantun merupakan sindrom klinis yang kompleks dimana fungsi-fungsi jantung abnormal dengan gejala klinis dan tanda berupa berkurangnya curah jantung, paru, kongesti sistemik atau keduanya saat fase istirahat atau beraktivitas. Gagal jantung merupakan bagian akhir dari perjalanan penyakit jantung. Peningkatan prevalensi gagal jantung akan menambahkan beban sosio-ekonomi, dan akan terus bertambah akibat rehospitalisasi. Terapi pada gagal jantung ditujukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien, menurunkan gejala serta mengurangi angka rehospitalisasi. Pada pasien dengan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi dengan denyut jantung di atas 70 kali permenit, Ivabradine diindikasikan untuk mengoptimalkan terapi.

Kata kunci: Gagal jantung, Ivabradine, Terapi

Mechanism of Ivabradine as Heart Failure-Reduced-Ejection Fraction Therapy

Abstract

Heart failure is a complex function with clinical symptoms and signs of reduced cardiac output, pulmonary, systemic congestion or frequency during the resting or activity phase. Heart failure is the final part of the journey of heart disease. An increase in the prevalence of heart failure will increase the socio-economic burden, and will continue to increase due to rehospitalization. Therapy to improve the quality of life of patients, reduce symptoms and reduce rates of rehospitalization. In patients with heart failure with a decrease in ejection fraction with a heart rate above 70 times per minute, Ivabradine is indicated to optimize therapy.

Keywords: Heart Failure, Ivabradine, Therapy

Korespondensi : Dr.dr. Jhons Fatriyadi S,M.Kes. Fakultas Kedokteran Unila.Jl Prof Soemantri Brojonegoro No 1. Bandar Lampung

Pendahuluan

Gagal jantung didefinisikan sebagai sindrom klinis yang kompleks dimana sebagai hasil akhir terjadi fungsi jantung yang abnormal, atau meningkatnya risiko akibat gejala klinis dan tanda penurunan curah jantung, kongesti paru atau sistemik, atau keduanya pada keadaan istirahat atau stress. Pasien yang memiliki gagal jantung untuk beberapa waktu biasanya dikatakan memiliki gagal jantung kronik.[1]

Perubahan demografis dan kemajuan medis berkontribusi secara signifikan dalam peningkatan gagal jantung kronis, sehingga gagal jantung merupakan ranking pertama dalam masalah medis, sosial dan ekonomi. Hingga 2013, lebih dari 23 juta pasien di diagnosis dengan gagal jantung di seluruh dunia. Prevalensi gagal jantung berdasarkan pada definisi yang diterapkan, tetapi diperkirakan sebanyak 1% hingga 2% populasi di negara berkembang mengalami gagal jantung kronik, dengan peningkatan prevalensi lebih dari sama dengan 10% pada populasi usia di atas 70 tahun. Risiko seumur hidup pasien dari gagal jantung pada usia 55 tahun adalah 33% untuk pria dan 28% untuk wanita). Sebanyak tiga per empat (74%) pasien gagal jantung disertai minimal satu komorbid, yang menyebabkan perburukan status pasien secara keseluruhan.Pada 2030, jumlah orang yang mengalami gagal jantung diperkirakan meningkat hingga 46%. Alasan ini berdasarkan meningkatnya populasi usia lanjut dan tumbuhnya jumlah penyintas

serangan jantung, yang meningkatkan risiko gagal.[2,3]

Tujuan terapi pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah adalah peningkatan kualitas hidup individu, pemanjangan survival, penurunan tanda dan gejala, serta mencegah hospitalisasi kembali. Farmakoterapi yang diberikan berkutat pada tiga neurohumeral antagonists yaitu *angiotensin converting enzyme* (ACE) *inhibitors* (ACEi) atau *angiotensin receptor blockers* (ARBs), β blockers dan *mineralocorticoid receptor antagonists* (MRAs). Pada pasien dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah yang memiliki gejala dan denyut jantung saat istirahat tinggi (denyut jantung >70) untuk mendapatkan terapi yang optimal, ivabradine di indikasikan.[1,2]

Isi

Gagal jantung (*Heart Failure/*HF) adalah sindrom klinis yang diidentifikasi sebagai kombinasi gejala karakteristik (seperti dyspnoea, pembengkakan pergelangan kaki dan kelelahan) dan tanda-tanda klinis (termasuk peningkatan tekanan vena jugularis, ronkiparu dan edema perifer). Tanda-tanda dan gejala klinis ini mungkin bersifat sekunder akibat kelainan pada struktur atau fungsi jantung yang mengakibatkan berkurangnya curah jantung, yang dapat menyebabkan tekanan intrakardiak yang tinggi saat istirahat atau selama stres. Prevalensi HF meningkat seiring bertambahnya usia. Oleh karena itu, dengan populasi yang menua, peningkatan kelangsungan hidup dari penyakit jantung iskemik dan perawatan yang lebih efektif, prevalensi HF diperkirakan akan meningkat. Prognosis HF telah membaik selama 10 tahun terakhir, terutama sebagai akibat dari peningkatan pemahaman dan utilitasfarmakoterapi HF prognostik, namun terlepas dari ini, prognosis keseluruhan tetap buruk.

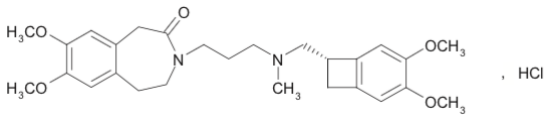
Pedoman internasional saat ini menganjurkan klasifikasi HF berdasarkan fungsi sistolik ventrikel kiri, seperti yang diperkirakan oleh fraksi ejeksi ventrikel kiri (EF). Dengan menggunakan klasifikasi ini, HF dibagi menjadi tiga kategori: HF dengan EF yang dipertahankan/*preserved* (HFpEF; EF $\geqslant$ 50%), HF dengan EF *mid-range* (HFmrEF; EF 40-49%) dan HF dengan pengurangan/reduksi EF (HFrEF; EF) <40%). Diferensiasi ini secara klinis penting karena respon terapeutik yang berbeda dari banyak obat-obatan HF prognostic berdasarkan EF yang mendasari, dengan sebagian besar uji klinis menunjukkan penurunan baik morbiditas dan mortalitas hanya pada pasien dengan HFrEF. Pada pasien dengan HFrEF simptomatik dan denyut jantung istirahat yang tinggi (denyut jantung> 70) meskipun terapi medis yang optimal, ivabradine diindikasikan.[1,4]

Di antara orang dewasa yang sehat, peningkatan denyut jantung istirahat secara independen dan langsung berkaitan dengan risiko HF, mortalitas kardiovaskular, dan mortalitas secara keseluruhan. Menurunkan denyut jantung dapat memberikan manfaat tambahan bila digunakan di samping strategi pengobatan yang ada saat ini. Beta-blocker merupakan lini pertama dalam penurunan laju jantung. Manfaatnya tercapai meskipun fakta bahwa beta-blocker memiliki efek inotropik negatif, yang mungkin diharapkan memperburuk HF. Selain menurunkan laju detak jantung, beta-blocker membalikkan remodeling ventrikel kiri yang terkait dengan HF. Peningkatan istirahat HR adalah predictor independen mortalitas dan morbiditas pada beberapa penyakit kardiovaskular, termasuk gagal jantung kronis (dengan EF yang berkurang atau dipertahankan). Peningkatan denyut jantung menciptakan ketidakseimbangan antara suplai oksigen dan permintaan di miokardium dan terkait dalam model eksperimental dengan stress oksidatif vaskular, disfungsi endotel, percepatan

atherogenesis dan ketidakstabilan plak koroner. Denyut jantung yang tinggi juga kemungkinan berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis melalui peningkatan kekakuan arteri. Pada gagal jantung kronis, peningkatan HR memperburuk gangguan efisiensi jantung.[5,6]

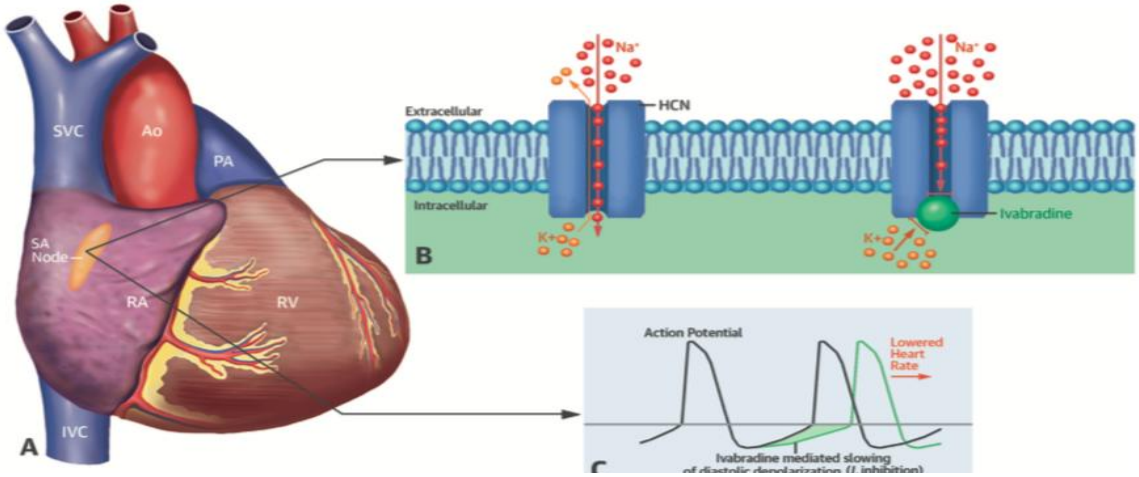
Mekanisme pemblokiran reverse-blocker oleh beta dapat melibatkan kalsium*handling*, pemanfaatan energi miokardial, dan peningkatan fungsi dari reseptor adrenergik beta. *Signaling cascades* dipengaruhi oleh blokade dari semua 3 reseptor adrenergik beta (1, 2, dan 3) mungkin terlibat dalam jantung. Agen ini dikenal untuk meningkatkan prognosis secara proporsional terhadap pengurangan denyut jantung dan secara signifikan menurunkan mortalitas dibandingkan dengan plasebo.[7,8]

dengan EF yang turun. Sementara verapamil dan diltiazem menurunkan denyut jantung, efek inotropik negative mereka dapat lebih mengganggu kontraktilitas dan memperburuk gagal jantung. Oleh karena itu, agen-agen ini kontraindikasi dalam pengaturan fraksi ejeksi berkurang.[9]



Gambar 2. Formula Kimiawi Ivabradine[10]

Ivabradine adalah inovasi dalam persaudaraan kardiovaskular dengan properti penahan denyut jantung yang spesifik, yang mengekspresikan tindakan selektif pada aktivitas pacu jantung di nodus sinoatrial jantung, yang menghasilkan manfaat klinis penting untuk peningkatan perfusi koroner dan efisiensi pompa. Ivabradine adalah



Gambar 1. Mekanisme Kerja Ivabradine (A) Ivabradine's primary mechanism of action on cardiac tissue is on the sinoatrial (SA) node (B) In the sinoatrial node, ivabradine blocks the intracellular aspect of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide–gated (HCN) transmembrane channel. This results in inhibition of the inward funny current (If), which is specifically activated at hyperpolarized membrane potentials. (C) By selectively inhibiting If, there is a reduction in the slope of diastolic depolarization of the pacemaker action potential (shaded region) and an increase in the duration of diastole, without altering other phases of the action potential.[10]

Di luar beta-blokade, manajemen gagal jantung berbasis pedomansaat ini tidak mendukung penggunaan rutin penurunan denyut jantung tradisional seperti antagonis saluran kalsium non-dihidropiridin atau digoksin pada pasien

hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel blocker dengan rumus kimia dari 3¬ (3¬ {[(7S) ¬3,4 DDimethoxyb ¬ cyclo [4.2.0] octa¬1, 3,5¬trien¬7il) metil] metil amino}

propil)¬1,3,4,5¬tetrahidro¬7,8dimethoxy¬2 H'3¬benzazepin¬2'one,hidroklorida.[10]

Peran penting dari ivabradine dalam manajemen pasien dengan gagal jantung kronis adalah meningkatkan kualitas hidup, bermanfaat dalam pencegahan morbiditas dan mortalitas yang ditunjukkan dalam SHIFT (*Heart failure treatment with If inhibitor ivabradine Trial*). Efikasi dan tolerabilitas ivabradine pada pasien dengan gagal jantung, termasuk dengan profilklinis yang berbeda (lansia; penyakit berat; tekanan darah rendah; komorbiditas, termasuk disfungsi ginjal, diabetes, penyakit paru obstruktif kronik), membuat ivabradine sangat penting untuk pencapaian semua target di pengobatan HF, termasuk perbaikan gejala dan kesejahteraan pasien, serta hasil.[11]

Ivabradine adalah agen yang berinteraksi langsung dengan sel pacu jantung dari nodus sinoatrial untuk menurunkan denyut jantung dan tidak menggunakan sifat inotropik negative atau menurunkan tekanan darah. Dengan demikian, agen ini dapat menjadi pilihan untuk pasien yang membutuhkan detak jantung tambahan yang lebih rendah dari yang dapat dicapai dengan beta-blokade saja. Data yang tersedia menunjukkan bahwa denyut jantung yang optimal adalah ≤60 kali per menit untuk pasien dengan HFrEF.[12]

Simpul sinoatrial adalah unik karena sel-selnya memiliki kemampuan bawaan untuk menghasilkan perubahan siklikal dalam potensi membrane istirahat mereka, yang mendorongnya menuju ambang yang diperlukan untuk depolarisasi spontan. Depolarisasi ini, pada gilirannya, menghasilkan potensi tindakan spontan dan berulang yang menghitung otomatisitasnya. Depolarisasi ini diprakarsai oleh pembukaan saluran-saluran spesifik yang melakukan arus natrium-kalium yang lambat, ke dalam-depolarisasi, yang disebut sebagai alat pacu jantung atau arus "funny" (If). If dihasilkan melalui saluran trans membrane nukleotida-aktif non selektif, hyperpolarization-diaktifkan. Ivabradine memblokir aspek intraseluler saluran trans-membran ini dengan menghambat gerakan kation dengan tingkat selektivitas yang tinggi, yang mengarah kepenurunan kemiringan depolarisasi diastolic dari potensial tindakan pacu jantung, sehingga memperlambat denyut jantung. Ivabradine memblokir saluran dalam keadaan terbuka, menciptakan atribut yang sangat menguntungkan, menggunakan ketergantungan (yaitu, menjadi lebih kuat pada denyut jantung yang lebih cepat). Ivabradine menyebabkan pengurangan dosis tergantung pada denyut jantung dan, sebagai konsekuensi dari mekanisme kerjanya yang spesifik, ia mampu melakukannya tanpa mempengaruhi inotropi jantung atau resistensi vaskular sistemik.[12]

Telah lama diketahui bahwa penyakit hati yang hipertrofi cenderung pada aritmia ganas, dan penemuan bahwa jika arus juga semakin terlihat di negara-negara seperti itu, meningkatkan kemungkinan bahwa memblokir saluran ini mungkin bermanfaat. Jika saat ini dilakukan melalui serangkaian *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated* (HCN) channels, yang hadir dalam jumlah besar secara in vitro, tetapi menurun setelahnya sehingga pada orang dewasa yang sehat mereka hanya hadir di sel-sel pacu jantung seperti nodus sinoatrial. Aktivitasnya dimediasi oleh sistem saraf simpatik dalam menanggapi aktivasi reseptor β-adrenergik dan muskarinik tetapi juga oleh nitritoksida yang menstimulasi cGMP dan jalur kalsium intraseluler.[4]

Efek jantung dari ivabradine adalah sinus *node-specific*, dan tidak memiliki pengaruh pada intraatrium, atrioventrikular, atau konduksi stimulus intraventrikular. Kontraktilitas miokard dan repolarisasi ventrikel tetap tidak berubah. Ivabradine mengurangi kebutuhan oksigen miokard dengan mengurangi denyut

jantung, yang membuat penggunaan ivabradine menarik pada pasien dengan gagal jantung kronis. Ivabradine adalah zat aktif yang hanya memiliki efek menurunkan detak jantung. Ia bertindak sebagai inhibitor kanal ke jantung, secara selektif menghambat arus If-*ionic*, yang mengontrol depolarisasi diastolic spontan di nodus sinus, dengan demikian mengatur denyut jantung. Akibatnya, parameter hemodinamik tetap konstan, sementara pada saat yang sama, permintaan oksigen miokard berkurang.[10,11]

Dosis awal yang dianjurkan dari ivabradine adalah 5mg dua kali sehari. Setelah dua minggu pengobatan, dosis dapat ditingkatkan menjadi 7,5 mg dua kali sehari jika denyut jantung istirahat terus menerus di atas 60 denyut per menit, atau turun menjadi 2,5 mg dua kali sehari (satu setengah tablet 5 mg dua kali sehari) jika detak jantung istirahat terus-menerus di bawah 50 denyut per menit, atau dalam kasus gejala yang berkaitan dengan bradikardia, seperti pusing, kelelahan, atau hipotensi. Jika denyut jantung antara 50 dan 60 denyut per menit, dosis 5 mg dua kali sehari harus dipertahankan. Jika, selama pengobatan, denyut jantung menurun dan tetap di bawah 50 denyut per menit saat istirahat, atau pasien mengalami gejala terkait dengan bradikardia, dosis harus dititrasi hingga dosis berikutnya pada pasien yang menerima 7,5 mg dua kali sehari atau 5 mg dua kali sehari. Jika denyut jantung meningkat dan tetap di atas 60 denyut per menit saat istirahat, dosis dapat dititrasi hingga dosis berikutnya pada pasien yang menerima 2,5 mg dua kali sehariatau 5 mg dua kali sehari. Perawatan harus dihentikan jika denyut jantung tetap di bawah 50 detak per menit, atau gejala bradikardia menetap.[12]

Ivabradine dengan cepat dikeluarkan dari tablet yang diberikan secara oral, dan kemudian dengan cepat dan hamper sepenuhnya diserap secara sistemik dengan tingkat plasma puncak mencapai hampir 1 jam di bawah kondisi puasa. Bioavailabilitas absolute dari tablet yang dilapisi film adalah sekitar 40% karena metabolism *first-pass* dari ivabradine oleh usus dan hati, yang bertanggung jawab untuk 80% eliminasi. Sisa 20% dari eliminasi adalah melalui ekskresi ginjal dan 4% dari obat induk diekskresikan tidak berubah. Isoenzim yang terutama bertanggungjawab untuk metabolisme ivabradine adalah CYP450 3A4 (CYP3A4) dan metabolit aktif utamanya adalah turunan *N-demethylated S*-18982 (yang terakhir berkontribusi terhadap efek ivabradine pada HR dan memiliki model eliminasi yang sama: 80% metabolik dan 20% ginjal). Ivabradine adalah inhibitor CYP3A4 yang sangat lemah, sehingga tidak mungkin mempengaruhi metabolisme dan konsentrasi plasma substrat CYP3A4 lainnya. Namun, induser CYP3A4 (rifampisin, barbiturat, fenitoin dan St John's Wort) dapat menurunkan konsentrasi ivabradine dan mungkin memerlukan peningkatan dosis. Juga, inhibitor CYP3A4 yang kuat akan meningkatkan konsentrasi ivabradine dan penggunaan bersamaan dengan agen ini merupakan kontraindikasi.[5]

Efek ivabradine dalam peningkatan prognosis di HF telah berhasil diuji dalam percobaan SHIFT, percobaan klinis terkontrol secara acak, terkontrol plasebo pada 6558 pasien dengan HF kronis sedang sampai berat dan LVSD [LV ejection fraction (LVEF), 35%], istirahat HR adalah ≥70 bpm, menerima pedoman terapi yang direkomendasikan. Vabradine secara signifikan mengurangi kematian dengan HF *regular rate and rhythm* (RRR), 26%; P 1⁄4 0,014] dan rawat inap untuk HF (RRR, 26%; P, 0,0001). Analisis SHIFT menunjukkan bahwa ivabradine secara substansial mengurangi jumlah rawat inap HF sebesar 25% (P 1⁄4 0,0002). Lebih dari 2 tahun masa tindaklanjut, ivabradine secara substansial mengurangi risiko rawat inap berulang HF: 34% (P, 0,001) pengurangan risiko rawat inap kedua, 29% (P, 0,012) pengurangan risiko rawat inap ketiga. Ivabradine juga mengurangi rawat inap

untuk sebab apapun (oleh 15%, P 1⁄4 0,001) dan rawat inap kardiovaskular (oleh 16%, P 1⁄4 0,002).[13,14]

Simpulan

Sifat farmakodinamik utama dari ivabradine adalah pengurangan dosis tergantung pada denyut jantung yang spesifik. Pada dosis yang dianjurkan, denyut jantung diturunkan sekitar sepuluh denyut per menit, baik saat istirahat dan di bawah beban. Ivabradine secara signifikan mengurangi tingkat titik akhir gabungan, yang terdiri dari kematian kardiovaskular dan rawat inap karena infarkmiokard akut, atau rawat inap karena gagal jantung baru atau memburuk. Hal ini juga mengurangi insiden kematian karena ketidakmampuan jantung, rawat inap karena alasan apapun, atau rawat inap berbasis kardiovaskular. Aspek-aspek ini membuat penggunaan ivabradine sangat menjanjikan pada pasien dengan HFrEF kronis.

Daftar Pustaka

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S*, et al*. 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
2. Roger VL. 2013. Epidemiology of heart failure. *Circulation Research.* 113**:**646-59.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. 2017. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 135:485–603.
4. Badu-Boateng, C., Jennings, R., & Hammersley, D. 2018. The therapeutic role of ivabradine in heart failure. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 199–207.
5. Elzir, L., O'Meara, E., Denus, S. de, & Tardif, J.-C. 2014. Ivabradine for the treatment of heart failure. *Clin. Invest*.*4*(6): 555–565.
6. Chow, S. L., Page, R. L., &Depre, C. 2018. Role of ivabradine and heart rate lowering in chronic heart failure: guideline update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*.16(7): 515–526.
7. Gottlieb SS. Treatment of congestive heart failure. In: Rosendorff C, editor. Essential cardiology principles and practice. Third ed. New York: Springer; 2013.
8. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities. 2011.*Nat Rev Cardiol*. 9:147-57.
9. Tse, S., Candidate, P., & Mazzola, N. 2015. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure : The First Selective and Specific If Inhibitor. *Drug Forecast*.*40*(12): 810–814.
10. Pinto, F. J. 2015. Ivabradine in practice. *European Heart Journal, Supplement*, *17*: G37–G40.
11. Koruth, J. S., Lala, A., Pinney, S., Reddy, V. Y., &Dukkipati, S. R. 2017. The Clinical Use of Ivabradine. *Journal of the American College of Cardiology*.*70*(14): 1777–1784.
12. Benstoem, C., Stoppe, C., Breuer, T., Heussen, N., Brandenburg, V., Autschbach, R., &Goetzenich, A. 2017. Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*.*227*(4): 43–50.
13. Swedberg K, Komajda M, Bo¨hm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. 2010. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 376:875–885.
14. Borer JS, Bo¨hm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, Alings M, Lopez-de-Sa E, Swedberg K. 2012.

Effect of ivabradine on recurrent hospital- ization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*. 33:2813–2820.