

**REVIEW ARTIKEL: EFEKTIVITAS TERAPI PENAMBAHAN IVABRADINE
UNTUK PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN PENURUNAN FRAKSI EJEKSI
(HEART FAILURE REDUCED FRACTION EJECTION)**

Windi F. Qomara, Neily Zakiyah

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia
windi18001@mail.unpad.ac.id
diserahkan 14/06/2021, diterima 03/02/2022

ABSTRAK

Covid-19 merupakan suatu penyakit menular yang diakibatkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2. WHO Gagal jantung adalah masalah kesehatan dengan angka morbiditas dan kematian yang tinggi. Salah satu klasifikasi gagal jantung adalah dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF) yang memiliki karakteristik nilai LVEF < 40 dan denyut jantung yang sangat tinggi. Pada pasien dengan karakteristik ini, dapat diberikan *beta blockers* dengan penambahan ivabradin ke dalam regimen terapi untuk mengoptimalkan hasil terapi. Peningkatan denyut jantung >70 denyut/menit merupakan indikator kematian yang penting sehingga perlu pengobatan yang cepat dan hemat biaya seperti penambahan ivabradin pada terapi standar untuk HFrEF. *Review* ini bertujuan untuk menelaah efektivitas penambahan terapi ivabradin ke dalam regimen pengobatan tersebut. Metode yang digunakan adalah penelaahan pustaka dari jurnal yang berkaitan dengan penambahan ivabradin untuk pasien HFrEF. Hasil yang didapatkan yaitu ivabradin dapat digunakan pada pasien HFrEF dengan ritme sinus dan denyut jantung >70 denyut per menit. Ivabradin bersama *beta blocker* dinilai efektif untuk mengurangi angka rehospitalisasi dan mortalitas akibat kardiovaskuler dan dapat digunakan untuk pasien yang intoleran atau kontraindikasi dengan *beta blocker*.

Kata Kunci: HFrEF, ivabradine, denyut Jantung, *beta blocker*

ABSTRACT

Heart failure is a health problem with high rates of morbidity and death. One classification of heart failure is with a decrease in ejection fraction (HFrEF) which has the characteristic LVEF value < 40 and a very high heart rate. In patients with this characteristic, beta blockers can be given with the addition of ivabradine into the therapeutic regimen to optimize the results of therapy. An increase in heart rate >70 bpm is an important indicator of mortality, so prompt and cost-effective treatment is needed, such as the addition of ivabradine to standard therapy for HFrEF. This review aims to study the effectiveness of adding ivabradine therapy to the treatment regimen. The method used is a literature study of journals related to the addition of ivabradine to HFrEF patients. The results obtained are that ivabradine can be used in HFrEF patients with sinus rhythm and heart rate >70 bpm. Ivabradine together with beta blockers are considered effective for reducing rehospitalization and mortality rates due to cardiovascular and can be used for patients who are intolerant or contraindicated with beta blockers.

Keywords: HFrEF, ivabradine, heart rate, *beta blocker*

PENDAHULUAN

Gagal jantung adalah salah satu masalah kesehatan yang penting karena tingginya angka kematian, jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit, serta beban dari segi biaya (Bocchi and Salemi, 2019). Seseorang dengan gagal jantung memiliki masalah klinis yang kompleks seperti abnormalnya fungsi jantung, kongesti paru atau sistemik, atau bahkan keduanya dimana kondisi ini bisa terjadi pada saat istirahat atau stress. Hal itu menyebabkan gagal jantung menjadi masalah utama pada bidang medis, sosial bahkan ekonomi. Pada tahun 2013, lebih dari 23 juta pasien di seluruh dunia didiagnosis gagal jantung, dan prevalensinya bertambah seiring penambahan usia. Sehingga pada tahun 2030 diperkirakan angka gagal jantung meningkat hingga 46% (Suwandi, Putri dan Permatasari, 2019).

Salah satu metode klasifikasi gagal jantung berdasarkan keparahannya yaitu berdasarkan New York Heart Association (NYHA). Dalam menentukan tingkat dan keparahan gagal jantung digunakan pengukuran fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) dimana gagal jantung dibagi 3 berdasarkan nilai LVEF sebagai berikut:

1. Gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF) dimana nilai LVEF kurang dari 40%.
2. Gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (HFpEF) dengan LVEF 50% atau lebih
3. Gagal jantung dengan fraksi ejeksi mid-range (HFmrEF) dengan nilai LVEF 40-49%.

(Mizzaci, Vilela and Riera, 2016)

Denyut jantung seringkali digunakan untuk menilai pasien dengan HFrEF. Dimana target terapi yang diinginkan adalah laju jantung pasien < 70 denyut per menit. Untuk pasien dengan denyut jantungnya lebih dari 70 denyut per menit, maka dapat diberikan pilihan terapi *beta blocker* dengan penambahan ivabradine (Hidalgo *et al*, 2017). Tujuan dari *review* ini adalah untuk

menelaah efektivitas penggunaan ivabradin sebagai tambahan terapi untuk pasien HFrEF karena peningkatan denyut jantung >70 denyut/menit merupakan indicator kematian yang penting sehingga perlu pengobatan yang cepat dan hemat biaya seperti penambahan ivabradin pada terapi standar untuk HFrEF.

METODE

Metode yang digunakan adalah penelaahan pustaka dengan cara pencarian artikel pada situs *Google Scholars*, *Pubmed* dan juga *Scopus* dengan kriteria jurnal yang dipublikasikan maksimal 10 tahun terakhir yang berkaitan dengan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF) dan terapi dengan penambahan ivabradin. Jurnal yang digunakan adalah jurnal nasional maupun internasional. Kata kunci pencarian yang digunakan adalah “Efektivitas Ivabradin pada HFrEF” atau “*Effectiveness Ivabradine on HFrEF*” atau “*Effectiveness Addition Ivabradine on HFrEF*”.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pencarian jurnal yang telah sesuai dengan kriteria inklusi, maka didapatkan sebanyak 24 jurnal yang relevan. Berikut adalah penjelasan dari jurnal-jurnal tersebut:

Gagal Jantung

Gagal jantung HFrEF dan HFpEF memiliki karakteristik klinis yang berbeda, sehingga diberikan rejimen pengobatan yang berbeda juga, dan mungkin bereaksi berbeda terhadap obat gagal jantung yang serupa. HFpEF juga dikenal sebagai gagal jantung diastolik dan umumnya tidak memiliki ventrikel kiri yang melebar. Namun, sering mengalami peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri dan/atau peningkatan ukuran atrium kiri, oleh karena itu meskipun

LVEF jantung mungkin masih tampak dalam kisaran normal, kapasitas pemompaannya tidak memadai. Sedangkan HFrEF dikenal sebagai gagal jantung sistolik, dengan karakteristik otot jantung tidak dapat berkontraksi secara memadai sehingga mengeluarkan darah yang kaya oksigen hanya tidak cukup ke dalam tubuh (Mizzaci, Vilela and Riera, 2016).

Studi Framingham telah menunjukkan bahwa peningkatan dalam semua penyebab kematian sebesar 14% yaitu pada setiap peningkatan 10 denyut per menit dan menunjukkan peningkatan 2 kali lipat risiko insiden terjadinya gagal jantung. Beberapa mekanisme mungkin terkait dengan peningkatan oksigen miokard, mempercepat kejadian aterosklerosis, menurunkan suplai darah miokard, dan mempersingkat waktu diastolik. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan denyut jantung istirahat sekitar 60-70 denyut per menit adalah tujuan terapi yang penting dan perlu diperhatikan pada pasien gagal jantung (Bryan Richard *et al*, 2021).

Terapi Gagal Jantung dengan Penurunan Fraksi Ejeksi (HFrEF)

Tujuan terapi untuk pasien dengan HFrEF kronis yaitu meningkatkan kualitas hidup individu, kelangsungan hidup yang lama bagi individu, mengurangi tanda dan gejala, serta mencegah rawat inap (Mizzaci, Vilela and Riera, 2016). *Beta blocker*, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi), *angiotensin receptor blocker* (ARBs), dan antagonis aldosteron merupakan rekomendasi utama untuk HFrEF (Abi-Samra and Gutterman, 2016). Pilihan lain dapat menggunakan juga *mineralocorticoid receptor antagonists* (MRAs) (Badu-Boateng, Jennings and Hammersley, 2018) serta *hydralazine* atau *isosorbide dinitrate* dan *sacubitril/valsartan*. (Weeda, Nguyen and White,

2016).

Beta-blocker adalah pengobatan lini pertama untuk gagal jantung, yang penggunaannya harus hati-hati karena dapat menyebabkan berbagai efek samping. Alasan *beta-blocker* digunakan untuk pasien gagal jantung karena efisiensinya pada remodeling jantung, pengurangan masuk kembali ke rumah sakit, dan kematian akibat gangguan kardiovaskular (Bryan Richard *et al*, 2021).

Terapi Ivabradin pada Pasien HFrEF

Beta adrenoreceptor antagonist (BAA) juga direkomendasikan sebagai bagian dari pengobatan pilihan pertama untuk HFrEF. Efeknya dapat menurunkan denyut jantung saat istirahat yang merupakan landasan yang baik dalam meredakan gejala maupun mencegah perkembangan penyakit. Meskipun pengurangan denyut jantung dengan BAA meningkatkan hasil terapi pada pasien dengan HFrEF, penggunaan BAA memiliki beberapa kesulitan, salah satunya adalah BAA menghasilkan rata-rata denyut jantung istirahat 70-80 denyut per menit yang masih dalam rentang tinggi. Selain itu, BAA juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Karena tujuan terapinya adalah untuk mendapatkan denyut jantung istirahat 70 denyut per menit, membuat sekelompok besar pasien masih membutuhkan perawatan, dan ini membuka jalan bagi penggunaan ivabradin (Thorup *et al*, 2017).

Ivabradin adalah obat golongan *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated* (HCN) *channel blockers* yang terbilang cukup baru. Ivabradin disetujui oleh *European Medicines Agency* pada tahun 2005 dan pada tahun 2015 oleh *United States Food and Drug Administration*. Kemudian ivabradin masuk ke dalam *American College of Cardiology/American Heart Association* 2017 (Eid *et al*, 2020).

Ivabradin juga disertakan guideline tata laksana gagal jantung yang tertera di *European Society of Cardiology* (ESC) (Ponikowski *et al*, 2016).

Ivabradin sendiri adalah agen bradikardik murni yang baru dimana efeknya mempengaruhi konduktivitas jantung yang secara selektif dapat menurunkan denyut jantung dan pada tahun 2015 diindikasikan untuk gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF) dan irama sinus ≥ 70 denyut per menit pada dosis maksimal beta bloker dikontraindikasikan pada pasien (Bryan Richard *et al*, 2021). Dengan kata lain ivabradin dapat digunakan untuk pasien HFrEF kronis (Suwandi, Putri and Permatasari, 2019).

Ivabradin juga dilisensikan sebagai obat tambahan atau alternatif apabila intoleransi *beta-blocker*, ketika denyut jantung istirahat pasien gagal jantung kronis dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF) tetap ≥ 70 denyut per menit (Eid *et al*, 2020).

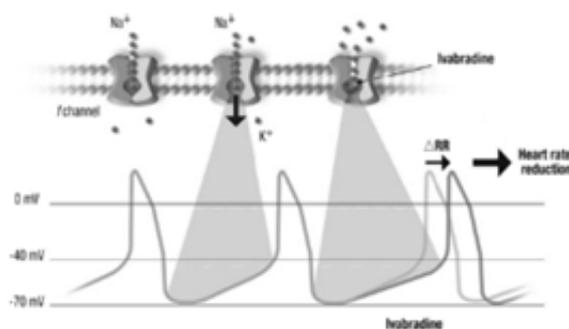
Pasien dengan gagal jantung khususnya rentan terhadap denyut jantung istirahat yang lebih tinggi karena aktivasi neurohumeral kompensasi yang mengakibatkan peningkatan aktivitas simpatis. Hal ini mendorong peningkatan kebutuhan oksigen, penurunan efisiensi ventrikel dan akibatnya memperburuk gagal jantung. Denyut jantung yang lebih tinggi pada pasien dengan gagal jantung berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan angka rehospitalisasi

yang tinggi (Badu-Boateng, Jennings and Hammersley, 2018).

Mekanisme Kerja Ivabradin

Ivabradin secara selektif bertindak untuk menurunkan denyut jantung melalui penghambatan spesifik saluran If di simpul sinus, sehingga menghasilkan pengurangan denyut jantung dengan memperpanjang depolarisasi diastolik dari potensi aksi alat pacu jantung (Bryan Richard *et al*, 2021). Ivabradin mengikat subfamili dari *hyperpolarization activated cyclic nucleotide 4* (HCN4), yang menciptakan arus I(f) yang akan berdifusi melintasi membran seluler dan mengikat secara intraseluler ke saluran HCN4 ketika dalam keadaan terbuka (Thorup *et al*, 2017). Keadaan saluran I(f) terbuka terjadi pada saat denyut jantung tinggi (Bouabdallaoui *et al*, 2019). Saluran I(f) telah terbukti sebagai target efektif untuk obat penurun denyut jantung, seperti ivabradin dalam beberapa uji klinis. Ivabradin mengurangi denyut jantung istirahat ke tingkat yang lebih besar daripada obat penurun denyut jantung lainnya seperti BAA (Thorup *et al*, 2017).

Mekanisme ivabradin secara singkat yaitu menghambat atau memblokir aliran ion pada saluran If. Sehingga mengurangi fase depolarisasi lambat dari potensial aksi. Hal ini menyebabkan penurunan denyut jantung (Gambar.1).



Gambar 1. Mekanisme kerja Ivabradin (Oliphant *et al*, 2016)

Tabel 1. Efektivitas Ivabradine dari Studi Uji Klinis Acak Terkontrol, Kohort dan Efektivitas Biaya pada Terapi HFrEF

No	Penulis dan Tahun Jurnal	Metode Penelitian	Hasil dan Simpulan
1	(Bouabdallaoui <i>et al</i> , 2019)	Uji klinis SHIFT dengan menganalisis manfaat ivabradin dibandingkan dengan plasebo pada hasil yang ditentukan sebelumnya pada pasien dengan denyut jantung ≥ 77 denyut/menit, dan perbandingan dibuat mengenai pengobatan studi.	Setelah median tindak lanjut dari 22,9 bulan, ivabradin meningkatkan kualitas hidup (5,3 vs. 2,2 peningkatan skor ringkasan keseluruhan Kuesioner Kardiomiopati Kansas City, $P = 0,005$), menginduksi pengurangan 25% pada titik akhir gabungan kematian karena kardiovaskular dan rawat inap untuk (HR 0,75; $P < 0,0001$).
2	(Tsutsui <i>et al</i> , 2019)	Uji klinis kelompok paralel multisenter, acak, <i>double-blind</i> dan terkontrol plasebo pada pasien di Jepang dengan HFrEF.	Rerata penurunan denyut jantung istirahat secara signifikan lebih besar pada kelompok ivabradin (15,2 vs 6,1 denyut/menit, $P < 0,0001$). Sebanyak 26 (20,5%) pasien dalam kelompok ivabradin dan 37 (29,1%) pasien dalam kelompok plasebo memiliki kejadian titik akhir primer (HR 0,67, 95% CI 0,40-1,11, $P = 0,1179$) selama median tindak lanjut dari 589 hari.
3	(Komajda <i>et al</i> , 2016)	Uji klinis SHIFT secara acak, <i>double-blind</i> , dan terkontrol plasebo pada pasien dengan gagal jantung stabil (≥ 4 minggu), disfungsi sistolik (LVEF $\leq 35\%$), denyut jantung ≥ 70 denyut/menit, dan keadaan ritme sinus.	Ivabradin dikaitkan dengan lebih sedikit rawat inap semua penyebab pada 1 bulan (IRR 0,70, 95% CI 0,50-1,00, $P < 0,05$), 2 bulan (IRR 0,75, 95% CI 0,58-0,98, $P = 0,03$), dan 3 bulan (IRR 0,79, 95% CI 0,63-0,99, $P = 0,04$).
4	(Eid <i>et al</i> , 2020)	Uji klinis komparatif acak, label terbuka, <i>crossover</i> , dan dua periode. Sebanyak 32 pasien dengan HFrEF diacak menjadi dua kelompok. Grup A menerima merek ivabradine® selama 12 minggu diikuti dengan ivabradin generik selama 12 minggu berikutnya. Kelompok B menerima ivabradin generik selama 12 minggu diikuti oleh ivabradin merek selama 12 minggu berikutnya tanpa periode <i>washout</i> .	Studi ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara ivabradin generik dan merek dalam hal kemanjuran dan keamanan, serta ivabradin generik dapat menjadi pengganti yang aman untuk ivabradin bermerek karena alasan ekonomi.
5	(Tondi <i>et al</i> , 2018)	Studi kohort, indikasi berasal dari studi SHIFT dan data yang digunakan berasal dari klinik gagal jantung dari Januari 2011 hingga September 2016 sebanyak 308 pasien dengan gagal jantung sistolik dan NYHA setidaknya kelas 2 pada kunjungan pertama.	Pasien dengan indikasi ivabradin menunjukkan skor NYHA yang berbeda secara signifikan ($P < 0,001$). Frekuensi dari ketiga dosis ivabradin (7.5, 5, 2.5 mg dua kali sehari) tidak berbeda ($P = 0,816$) antara pasien dengan beta-bloker dan ivabradin [2 (20.0%), 7 (70.0%), dan 1 (10.0%), masing-masing] dan pasien tidak pada beta bloker [5 (38,5%), 7 (53,9%) dan 1 (7,7%), masing-masing.

No	Penulis dan Tahun Jurnal	Metode Penelitian	Hasil dan Simpulan
6	(Hidalgo <i>et al</i> , 2017)	Studi kohort prospektif, komparatif dan acak dengan sederhana dengan 1 tahun <i>follow up</i> pasien rawat inap HFrEF akut, dengan ritme sinus dan denyut jantung >70 denyut/menit dengan membandingkan pedoman praktik klinis saat ini yaitu menggunakan <i>beta-blocker</i> dalam meningkatkan dosis dan menambahkan ivabradin hanya pada pasien yang telah mencapai dosis optimal <i>beta-blocker</i> atau yang dapat ditoleransi atau dengan denyut jantung > 70 denyut/menit.	Denyut jantung pada 28 hari lebih rendah pada kelompok intervensi ($64,3 \pm 7,5$ versus $70,3 \pm 9,3$ denyut/menit, $P = 0,01$), menjaga perbedaan ini pada satu tahun ($61,8 \pm 5,5$ versus $68,4 \pm 9,3$ denyut/menit, $P = 0,01$). Fraksi ejeksi pada satu tahun secara signifikan lebih tinggi pada kelompok intervensi ($48,2 \pm 17$ versus $41,8 \pm 10\%$, $P = 0,002$). Probabilitas kematian kardiovaskular adalah 26% lebih rendah pada kelompok ivabradin, meskipun tanpa mencapai signifikansi statistik (HR 0,74; 95% CI: 0,12-4,43). Tidak ada efek samping yang parah dari obat yang diamati. Pemberian ivabradin bersama beta-bloker selama masuk rumah sakit pada pasien HFrEF akut layak dan aman.
7	(Krittayaphong, Yadee and Permsuwan, 2019)	Studi efektivitas biaya yang menganalisis biaya seumur hidup dan <i>quality adjusted life years</i> (QALYs) dari perspektif perawatan kesehatan dari pasien HFrEF dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) <35%, dengan analisis subkelompok dari mereka yang memiliki denyut jantung awal 77 denyut/menit.	Ivabradin plus perawatan standar lebih mahal daripada perawatan standar (71.071 vs 18.736 THB atau 2.161,54 vs 569,82 USD), namun lebih efektif (6,08 QALY vs 5,84 QALY), menghasilkan ICER 214,219 THB/QALY (6,515,16 USD/QALY). ICER subkelompok berada di bawah ambang batas negara/ threshold (86.317 THB/QALY atau 2.625,20 USD/QALY).
8	(Aden, Hamann and Sindone, 2019)	Studi efektivitas biaya dengan model Markov dikembangkan untuk menilai dampak ivabradine pada kelangsungan hidup rata-rata dan kualitas hidup selama masa hidup pasien (10 tahun). Tingkat rawat inap dan kematian dihitung menggunakan data tingkat pasien dari SHIFT. Penurunan kualitas hidup akibat rawat inap denyut dan biaya Australia diterapkan pada penggunaan sumber daya dari SHIFT.	Peningkatan rata-rata yang dimodelkan dalam kelangsungan hidup dengan ivabradine adalah 0,115 tahun. Peningkatan rata-rata dalam kelangsungan hidup yang disesuaikan dengan kualitas adalah 0,108 tahun. Biaya rata-rata ivabradine adalah A\$2957 dan penghematan biaya yang terkait dengan pengurangan rawat inap karena gagal jantung adalah A\$1344. Biaya per tahun hidup yang disesuaikan dengan kualitas yang diperoleh (QALYG) adalah A\$14.905.
9	(Kansal <i>et al</i> , 2016)	Studi efektivitas biaya dengan model Markov pada pasien gagal jantung dengan ≥ 70 denyut/menit dengan ritme sinus yang menggunakan ivabradin+terapi standar atau terapi standar saja.	Ivabradine+terapi standar dikaitkan dengan penghematan biaya sebesar \$8594 versus biaya terapi standar saja selama jangka waktu 10 tahun, terutama karena pengurangan rawat inap. Ivabradine dikaitkan dengan manfaat tambahan 0,24 tahun kehidupan yang disesuaikan dengan kualitas selama jangka waktu 10 tahun. Dalam populasi Medicare Advantage, rasio efektivitas biaya tambahan untuk ivabradine diperkirakan \$24.920/tahun kehidupan yang disesuaikan dengan kualitas.

No	Penulis dan Tahun Jurnal	Metode Penelitian	Hasil dan Simpulan
10	(Griffiths et al, 2014)	<i>Studi efektivitas biaya dengan model Markov untuk memperkirakan efektivitas biaya ivabradine dibandingkan dengan perawatan standar untuk dua kohort pasien dengan gagal jantung (denyut jantung 75 bpm sesuai dengan indikasi berlabel UE; dan denyut jantung 70 bpm sesuai dengan populasi penelitian SHIFT).</i>	Hasil Biaya tambahan per QALY tambahan untuk ivabradine plus perawatan standar versus perawatan standar telah diperkirakan sebesar £8498 untuk denyut jantung 75 denyut/menit dan £13.764 untuk denyut jantung 70 denyut/menit di Inggris. Ivabradine diharapkan memiliki 95% peluang untuk menjadi hemat biaya dalam populasi berlisensi UE menggunakan ambang efektivitas biaya National Institute for Health and Care Excellence saat ini sebesar £ 20.000 per QALY.

Keterangan : SHIFT, Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial; HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction; P, P-value; HR, Hazard Ratio; 95% CI, 95% Confidence Interval; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction, IRR, Incidence Rate Ratio, NYHA, New York Heart Association, QALY, Quality Adjusted Life Year; ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; THB, Thai baht; QALYG, Quality Adjusted Life Year Gained

Efektivitas intervensi dan efektivitas biaya Ivabradin dalam Terapi HFrEF

Secara keseluruhan, ivabradin tampaknya bermanfaat sebagai tambahan terapi pada pasien dengan HFrEF yang tidak dapat mencapai kontrol denyut jantung yang memadai pada terapi standar gagal jantung. Manfaat utama ivabradin pada HFrEF adalah pengurangan rawat inap gagal jantung, tanpa adanya efek kematian (Oliphant *et al*, 2016).

Sebuah meta-analisis pasien dengan HFrEF yang diobati dengan *beta blocker* menunjukkan bahwa tingkat penurunan denyut jantung berkorelasi dengan peningkatan mortalitas. Sehingga hasil tersebut menunjukkan bahwa kemungkinan ada peran terapi tambahan untuk pengurangan denyut jantung dalam pengobatan gagal jantung, baik dengan reseptor yang lebih besar atau penghambatan saluran If. Hal ini sangat penting karena kontrol denyut jantung yang optimal terkadang tidak tercapai pada pasien dengan gagal jantung. Beberapa pasien mungkin tidak dapat mentolerir *beta blocker*, atau titrasi ke dosis optimal, karena profil efek samping atau kontraindikasi yang sudah ada sebelumnya (Badu-Boateng, Jennings and Hammersley, 2018).

Pengobatan lini kedua HFrEF yang dapat digunakan adalah ivabradin dan digoksin (Weeda, Nguyen and White, 2016). Dalam menentukan penggunaan ivabradin atau digoksin ini dapat dilihat dari mekanisme obatnya. Dimana digoksin adalah suatu substrat P-glikoprotein, dan ivabradin adalah substrat dan inhibitor CYP3A4. Selain itu digoksin adalah pilihan terapi untuk fibrilasi atrium, sehingga pasien yang beresiko lebih tinggi mengalami fibrilasi atrium mungkin lebih baik dimulai dengan pemberian digoksin. Ivabradin lebih baik digunakan pada pasien dengan klirens kreatinin 15-60 mL/menit dibandingkan digoksin. Hal ini karena digoksin mempengaruhi fungsi ginjal. Selain itu ivabradin dapat masuk ke dalam ASI yang dapat menyebabkan potensi toksisitas. Digoksin memiliki daerah terapeutik yang sempit sehingga memerlukan monitoring serum darah. Selanjutnya untuk masalah biaya ivabradin lebih tinggi dibandingkan dengan digoksin (Weeda, Nguyen and White, 2016).

Sebuah meta analisis yang dilakukan oleh Bryan, *et al* pada pasien dengan HFrEF kronis, menunjukkan efek ivabradin pada mortalitas kardiovaskular dan juga mengevaluasi keamanan dan efisiensi dengan kejadian klinis

menyimpulkan bahwa penambahan ivabradin pada terapi gagal jantung standar dikaitkan dengan perbaikan fungsi jantung, pengurangan pada pemburukan kembali gagal jantung, pengurangan denyut jantung yang lebih besar, meskipun tidak dapat mengurangi mortalitas kardiovaskular atau meningkatkan kualitas hidup. Meta analisis tersebut menunjukkan bahwa ivabradin dapat menyebabkan peningkatan denyut jantung dan LVEF. Hal ini dikaitkan dengan fakta bahwa kombinasi dengan *beta blocker* menghasilkan penurunan yang signifikan dalam denyut jantung istirahat. Efektifitas ivabradin juga disebutkan dalam studi Tsutsui, *et al* yang digunakan sebagai acuan bahwa peningkatan dosis ivabradin menunjukkan peningkatan LVEF yang lebih baik (Bryan Richard *et al*, 2021).

Dalam uji klinis SHIFT yang dilakukan oleh Buabdallaoui *et al* menyebutkan bahwa penggunaan ivabradin dapat menurunkan jumlah rawat inap pada pasien gagal jantung. Kemudian juga tidak ada efek yang signifikan pada mortalitas akibat CV/cardiovascular (Bouabdallaoui *et al*, 2019).

Pada studi SHIFT, pasien yang diberikan kombinasi carvedilol (*beta blocker* yang paling sering digunakan dalam studi SHIFT) dan ivabradin memiliki tingkat titik akhir komposit primer, rawat inap gagal jantung dan rawat inap kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan pasien yang menggunakan carvedilol dan plasebo. Pada uji klinis lainnya yaitu CARVIVA menunjukkan kombinasi carvedilol *plus* ivabradin setelah 12 minggu pengobatan meningkatkan toleransi latihan fisik dan kualitas hidup yang lebih baik, serta penurunan denyut jantung yang paling kuat dibandingkan carvedilol saja (Müller-Werdan, Stöckl and Werdan, 2016).

Studi fase III SHIFT Jepang (J-SHIFT) dilakukan untuk menyelidiki kemanjuran dan

keamanan ivabradin pada pasien di Jepang dengan HFrEF dibandingkan dengan plasebo. Hasilnya menunjukkan bahwa penurunan denyut jantung dan peningkatan nilai LVEF secara signifikan terlihat pada grup ivabradin dibandingkan plasebo (Tsutsui *et al*, 2019).

Dalam SHIFT, penurunan denyut jantung dengan ivabradin dikaitkan dengan pengurangan risiko rawat inap karena gagal jantung. Percobaan tersebut mendukung pentingnya pengenalan awal terapi yang direkomendasikan gagal jantung. Kemudian data dari registrasi juga menunjukkan bahwa penggunaan *beta-blocker* di rumah sakit dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik (Komajda *et al*, 2016).

Dengan ivabradin sebagai obat penurun denyut jantung pertama yang disetujui tanpa efek kardiovaskular lain yang diketahui, hasil dari uji klinis SHIFT menunjukkan bahwa denyut jantung merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang terlepas dari penggunaan atau dosis *beta blocker* (Nikolovska Vukadinović *et al*, 2017).

Pemberian *beta blocker* bersama ivabradin mungkin memiliki potensi tinggi untuk menguntungkan pasien HFrEF. Dimana efek ivabradin yang dilaporkan dalam percobaan SHIFT dan penelitian lain menunjukkan bahwa ivabradin dapat meningkatkan hasil terapi pada pasien HFrEF. (Bocchi and Salemi, 2019).

Menurut Tondi, *et al* untuk pengobatan HFrEF, ivabradin lebih baik tidak diindikasikan sampai semua upaya telah dilakukan untuk mengurangi denyut jantung menjadi kurang dari 70 denyut per menit dengan menggunakan *beta blocker* saja. Namun, karena proporsi yang cukup besar dari pasien HFrEF yang tidak toleran terhadap *beta blocker* atau dengan denyut jantung 70 denyut per menit dengan terapi *beta blocker* yang memadai, kemungkinan untuk meresepkan ivabradin untuk menyesuaikan terapi muncul

sebagai terapi tambahan yang penting (Tondi *et al*, 2018).

Hasil meta-analysis yang dilakukan Hartmann, *et al* menyatakan bahwa pemberian awal ivabradin bersama *beta-blocker* menghasilkan penurunan denyut jantung yang signifikan dibandingkan dengan *beta-blocker* saja. Selain itu juga meningkatkan fungsi sistolik dan parameter fungsional dan klinis pasien HFrEF dalam jangka pendek, tetapi tidak ada perbedaan dalam peristiwa klinis yang dievaluasi, yaitu rawat inap dan kematian, dilaporkan setelah 4 bulan (Hartmann *et al*, 2018).

Keamanan dan efektivitas administrasi awal ivabradin *plus beta-blocker* selama rawat inap ditunjukkan oleh studi yang dilakukan oleh Hidalgo *et al*. Dengan *follow-up* 12 bulan, studi ini menunjukkan keamanan penggunaan kombinasi ivabradin *plus beta-blocker* lebih awal selama rawat inap pada pasien dengan HFrEF akut atau kronis, dengan hasil menunjukkan capaian kontrol detak jantung yang lebih baik, dan penurunan yang signifikan dalam denyut jantung, peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri, penurunan kadar BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) dan perbaikan fungsional yang lebih baik pada 4 bulan (Hidalgo *et al*, 2017).

Penelitian tentang efektivitas biaya di Thailand mengindikasikan bahwa terapi ivabradin *plus* pengobatan standar berkaitan dengan biaya yang lebih tinggi dan hasil kesehatan yang lebih baik daripada pengobatan standar saja. Dimana efektivitas kombinasi terapi tersebut menunjukkan LYs (*life years*) dan QALYs (*quality adjusted life years*) lebih besar pada kelompok perlakuan standar *plus* ivabradin dibandingkan pada kelompok perlakuan standar saja. Hasil analisis efektivitas biaya tersebut menunjukkan bahwa penambahan ivabradin untuk pengobatan standar pada pasien HFrEF dengan denyut jantung

awal 77 denyut per menit bisa menjadi strategi pengobatan yang hemat biaya (Krittayaphong, Yadee and Permsuwan, 2019).

Biaya pengobatan HF merupakan tantangan bagi sistem perawatan kesehatan. Menggunakan model Markov, dilaporkan bahwa ivabradin adalah pengobatan yang hemat biaya di Australia untuk pasien HFrEF dengan HR 77 denyut per menit (Adena, Hamann and Sindone, 2019). Pada studi di Amerika Serikat, model Markov berbasis kohort menunjukkan bahwa penambahan ivabradin ke terapi standar dikaitkan dengan penghematan biaya dan peningkatan hasil klinis (Kansal *et al*, 2016). Sebuah model yang menggunakan kerangka simulasi Monte Carlo yang dikembangkan dengan data dari percobaan SHIFT dan data rawat inap menyarankan bahwa penambahan ivabradin ke rejimen pengobatan perawatan standar untuk pasien dengan HFrEF dapat menyebabkan pengurangan biaya yang dikeluarkan. (Bocchi and Salemi, 2019).

Evaluasi ekonomi dari perspektif Layanan Kesehatan Nasional Inggris menunjukkan analisis efektivitas biaya ivabradin *plus* perawatan standar memiliki kemungkinan tinggi menjadi hemat biaya dibandingkan perawatan standar saja pada pasien dengan gagal jantung yang berada dalam irama sinus dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri dan memiliki denyut jantung dasar baik 75 denyut/menit atau 70 denyut/menit. Efektivitas biaya ivabradin disebabkan oleh penurunan dalam mortalitas gagal jantung dan rawat inap dan biaya perawatan terkait serta peningkatan kualitas hidup (Griffiths *et al*, 2014).

Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa penambahan ivabradin kepada terapi standar memiliki biaya lebih rendah dan hasil kesehatan yang lebih baik dibandingkan terapi standar saja. Dimana ivabradin sebagai pengobatan tambahan menghasilkan perkiraan

penghematan tambahan sebesar \$8594. Hal ini didukung karena tahun hidup Lys dan QALYs juga meningkat dengan penambahan ivabradin (Kansal *et al*, 2016).

Sebuah penelitian juga membandingkan biaya ivabradin generik dan bermerek. Dimana dari data tersebut didapatkan penghematan biaya yang cukup besar apabila menggunakan ivabradin generik. Sehingga ivabradin generik direkomendasikan jika tersedia (Eid *et al*, 2020).

Dosis Ivabradin

Ivabradin tersedia dalam tablet 5 mg dan 7,5 mg dan bisa dimulai dengan 5 mg dua kali sehari dengan makanan, kemudian dititrasi hingga dosis maksimum 7,5 mg dua kali sehari untuk tujuan denyut jantung 50-60 denyut per menit setelah 2 minggu pengobatan. Dosis awal 2,5 mg dua kali sehari dapat dipertimbangkan pada pasien dengan risiko gangguan hemodinamik akibat bradikardia atau defek konduksi. Tidak diperlukan dosis ginjal spesifik untuk klirens kreatinin di atas 15 mL/menit. Ivabradin dosis rendah (2,5 mg dua kali sehari) harus dihentikan dengan denyut jantung <50 denyut per menit atau dengan tanda atau gejala bradikardia (Foster and Bobadilla, 2016). Titrasi dosis ke 7,5 mg dilakukan apabila denyut jantung pasien >60 denyut per menit (Koruth *et al*, 2017).

SIMPULAN

Ivabradin adalah obat golongan *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel blockers* terbaru yang digunakan dalam pengobatan HFrEF dengan ritme sinus dan denyut jantung > 70 denyut per menit. Ivabradin efektif digunakan untuk pasien HFrEF kronis karena dapat mengurangi masuk rumah sakit kembali serta mengurangi mortalitas akibat kardiovaskular. Penggunaan ivabradin

plus beta bloker pada awal terapi menunjukkan hasil yang lebih baik, serta dari segi efektivitas biaya juga lebih hemat biaya. Selain itu ivabradin juga dapat dijadikan terapi pilihan apabila pasien intoleran atau kontraindikasi dengan *beta blocker*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Apt. Rizky Abdulah, Ph. D. selaku dosen mata kuliah metodologi riset dan biostatistik, serta terima kasih kepada keluarga dan teman-teman yang telah membantu dan mendukung dalam proses penyelesaian review artikel ini

DAFTAR PUSTAKA

- Abi-Samra, F. and Gutterman, D. (2016) 'Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure', *Heart Failure Reviews*, 21(6), pp. 645–660. doi: 10.1007/s10741-016-9571-6.
- Adena, M. A., Hamann, G. and Sindone, A. P. (2019) 'Cost-Effectiveness of Ivabradine in the Treatment of Chronic Heart Failure', *Heart Lung and Circulation*, 28(3), pp. 414–422. doi: 10.1016/j.hlc.2018.01.011.
- Badu-Boateng, C., Jennings, R. and Hammersley, D. (2018) 'The therapeutic role of ivabradine in heart failure', *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 9(11), pp. 199–207. doi: 10.1177/2040622318784556.
- Bocchi, E. A. and Salemi, V. M. C. (2019) 'Ivabradine for treatment of heart failure', *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(5), pp. 393–402. doi: 10.1080/14740338.2019.1612873.
- Bouabdallaoui, N. *et al*. (2019) 'Beneficial effects of ivabradine in patients with heart failure, low ejection fraction, and heart rate above 77 b.p.m.', *ESC Heart Failure*, 6(6), pp. 1199–1207. doi: 10.1002/ehf2.12513.

- Bryan Richard, S. *et al.* (2021) 'Impact of ivabradine on the cardiac function of chronic heart failure reduced ejection fraction: Meta-analysis of randomized controlled trials', *Clinical Cardiology*, 44(4), pp. 463–471. doi: 10.1002/clc.23581.
- Eid, H. *et al.* (2020) 'Evaluation of Clinical outcomes of Generic versus Reference Ivabradine in Heart Failure Patients', *Archives of Pharmaceutical Sciences Ain Shams University*, 4(2), pp. 194–206. doi: 10.21608/aps.2020.43341.1041.
- Foster, J.L. and Bobadilla, R.V. (2016) 'Ivabradine, a novel medication for treatment of heart failure with reduced ejection fraction', *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 28(11), pp. 576–582. doi: 10.1002/2327-6924.12371.
- Griffiths, A. *et al.* (2014) 'The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the UK National Health Service perspective', *Heart*, 100(13), pp. 1031–1036. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304598.
- Hartmann, C. *et al.* (2018) 'The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis', *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(6), pp. 1443–1453. doi: 10.1007/s11096-018-0715-8.
- Hidalgo, F. J. *et al.* (2017) 'Early Therapy with Beta Blockers Plus Ivabradine Versus Beta Blockers Alone in Patients Hospitalised with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (ETHIC-AHF Study): Results at One-Year Follow-Up', *International Journal of Clinical Cardiology*, 4(1). doi: 10.23937/2378-2951/1410093.
- Kansal, A. R. *et al.* (2016) 'Cost-Effectiveness of Ivabradine for Heart Failure in the United States', *Journal of the American Heart Association*, 5(5). doi: 10.1161/JAHA.116.003221.
- Komajda, M. *et al.* (2016) 'Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT', *European Journal of Heart Failure*, 18(9), pp. 1182–1189. doi: 10.1002/ejhf.582.
- Koruth, J. S. *et al.* (2017) 'The Clinical Use of Ivabradine', *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14), pp. 1777–1784. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.038.
- Krittayaphong, R., Yadee, J. and Permsuwan, U. (2019) 'Cost-effectiveness analysis of the adjunctive therapy of ivabradine for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction', *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 11, pp. 767–777. doi: 10.2147/CEOR.S226568.
- Mizzaci, C., Vilela, A. T. and Riera, R. (2016) 'Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(12). doi: 10.1002/14651858.CD010656.pub2.
- Müller-Werdan, U., Stöckl, G. and Werdan, K. (2016) 'Advances in the management of heart failure: The role of ivabradine', *Vascular Health and Risk Management*, 12, pp. 453–470. doi: 10.2147/VHRM.S90383.
- Nikolovska Vukadinović, A. *et al.* (2017) 'Heart rate and its reduction in chronic heart failure and beyond', *European Journal of Heart Failure*, 19(10), pp. 1230–1241. doi: 10.1002/ejhf.902.
- Oliphant, C. S. *et al.* (2016) 'Ivabradine: A Review of Labeled and Off-Label Uses', *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 16(5), pp. 337–347. doi: 10.1007/s40256-016-

- 0178-z.
- Ponikowski, P. *et al.* (2016) '2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure', *European Heart Journal*, 37(27), pp. 2129-2200m. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Suwandi, J. F., Putri, G. T. and Permatasari, P. I. (2019) 'Mekanisme Ivabradine sebagai Terapi Gagal Jantung dengan Penurunan Fraksi Ejeksi Mechanism of Ivabradine as Heart Failure-Reduced-Ejection Fraction Therapy', 3, pp. 198–204.
- Thorup, L. *et al.* (2017) 'Ivabradine: Current and Future Treatment of Heart Failure', *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 121(2), pp. 89–97. doi: 10.1111/bcpt.12784.
- Tondi, L. *et al.* (2018) 'Real-life indications to ivabradine treatment for heart rate optimization in patients with chronic systolic heart failure', *Journal of Cardiovascular Medicine*, 19(7), pp. 351–356. doi: 10.2459/JCM.0000000000000661.
- Tsutsui, H. *et al.* (2019) 'Efficacy and safety of ivabradine in Japanese patients with chronic heart failure — J-SHIFT study —', *Circulation Journal*, 83(10), pp. 2049–2060. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0227.
- Weeda, E. R., Nguyen, E. and White, C. M. (2016) 'Role of Ivabradine in the Treatment of Patients With Cardiovascular Disease', *Annals of Pharmacotherapy*, 50(6), pp. 475–485. doi: 10.1177/1060028016631571.