

Penyekat Beta sebagai Terapi Anti-Remodeling pada Gagal Jantung

Hilman Zulkifli Amin,¹ Irsan Hasan²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama dan setiap tahunnya terjadi 50 juta kematian di seluruh dunia. Gagal jantung tercatat sebagai salah satu penyakit kardiovaskular yang sering terjadi. Pada gagal jantung, terjadi remodelling sel yang mengakibatkan penurunan fungsi pompa jantung. Seiring dengan kemajuan penelitian di bidang kardiovaskuler, penyekat beta telah diteliti penggunaannya sebagai terapi anti-remodelling. Sampai sekarang, penelitian dan studi terkait hal tersebut masih terus dilakukan. Tujuan penulisan makalah ini untuk menjelaskan peran penyekat beta sebagai terapi anti-remodelling pada gagal jantung. Pencarian terstruktur melalui PubMed mendapatkan 93 artikel, setelah disesuaikan dengan kriteria eksklusi dan inklusi didapatkan 25 artikel. Setelah membaca artikel secara lengkap, didapatkan 11 artikel yang sesuai. Kemudian artikel tersebut ditelaah dalam menentukan validitas, relevansi, dan aplikabilitas. Dari 11 artikel yang ditelaah kritis, didapatkan bahwa beta-blocker dapat berperan sebagai anti-remodelling melalui peningkatan fungsi jantung sebagaimana terlihat pada kenaikan ejection fraction (EF), penurunan left ventricular end systolic volume (LVESV) dan left ventricular end diastolic volume (LVEDV) pada pasien gagal jantung.

Kata Kunci: penyekat beta, anti-remodelling, gagal jantung

Beta-Blocker as Anti-Remodeling Therapy in Heart Failure

Abstract

Cardiovascular diseases still become the leading cause of death in the world. All over the world, there are approximately 50 million deaths every year caused by cardiovascular diseases. Heart failure is known as one of cardiovascular diseases that frequently happened. In heart failure state, there is a cell remodeling condition that implicated to lowering heart pump function. As the development progress of cardiovascular researches, beta-blocker has also been studied for its use as anti-remodeling therapy. Up to now, studies and researches related to that topic are still being conducted. This paper made to acknowledge beta-blocker as anti-remodeling therapy in heart failure. Structured PubMed search was conducted and yielded 93 articles; whereafter the inclusion and exclusion criteria were applied, 25 articles remained. After reading the full texts, 11 articles were appraised concerning its validity, relevance, and applicability. From 11 articles appraised, it was known that beta-blocker could be acted as anti-remodeling therapy by improving the heart function as shown by the increase of EF and decrease of LVESV and LVEDV in heart failure patients on those studies.

Keywords: Beta-blocker, Anti-remodelling, heart failure

Pendahuluan

Di seluruh dunia, terdapat sekitar 50 juta kematian akibat penyakit kardiovaskular setiap tahunnya dengan 39 juta di antaranya berasal dari negara berkembang. Pada tahun 2008, kematian akibat penyakit kardiovaskular mencapai 7,7 juta. WHO memprediksi bahwa pada tahun 2030 kematian akibat penyakit jantung akan terus meningkat serta menempati peringkat pertama penyebab kematian di dunia (14,2%).¹ Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2010, penyakit kardiovaskular menempati urutan pertama dari sepuluh penyakit terbanyak di Indonesia. Gagal jantung merupakan penyakit kardiovaskular yang sering terjadi dengan infark miokard sebagai penyebab utama gagal jantung. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2007, didapatkan kematian akibat penyakit tersebut mencapai 5,1%.²

Gagal jantung merupakan sindrom kompleks yang ditunjukkan dengan gejala seperti sesak napas saat beraktivitas dan membaik saat beristirahat, tanda retensi cairan berupa kongesti pulmoner, edema ekstremitas, serta abnormalitas struktur dan fungsi jantung.³ Keadaan tersebut berhubungan dengan penurunan fungsi pompa jantung. Penurunan fungsi pompa jantung dapat terjadi akibat infark miokard, hipertensi kronis, dan kardiomiopati. Dalam keadaan infark miokard, hipertensi kronis, dan kardiomiopati, jantung mengalami *remodelling* sel melalui berbagai mekanisme biokimiawi yang kompleks dan akhirnya menurunkan fungsi jantung. Tatalaksana utama gagal jantung ialah mengurangi beban kerja jantung penggunaan diuretik dan menghambat *remodeling* sel dengan *ACE-inhibitor*.⁴ Kedua jenis terapi tersebut terbukti meningkatkan fungsi serta

kerja jantung. Seiring dengan kemajuan penelitian di bidang kardiovaskular, penyekat beta juga telah diteliti penggunaannya sebagai terapi *anti-remodelling*.

Ilustrasi Kasus

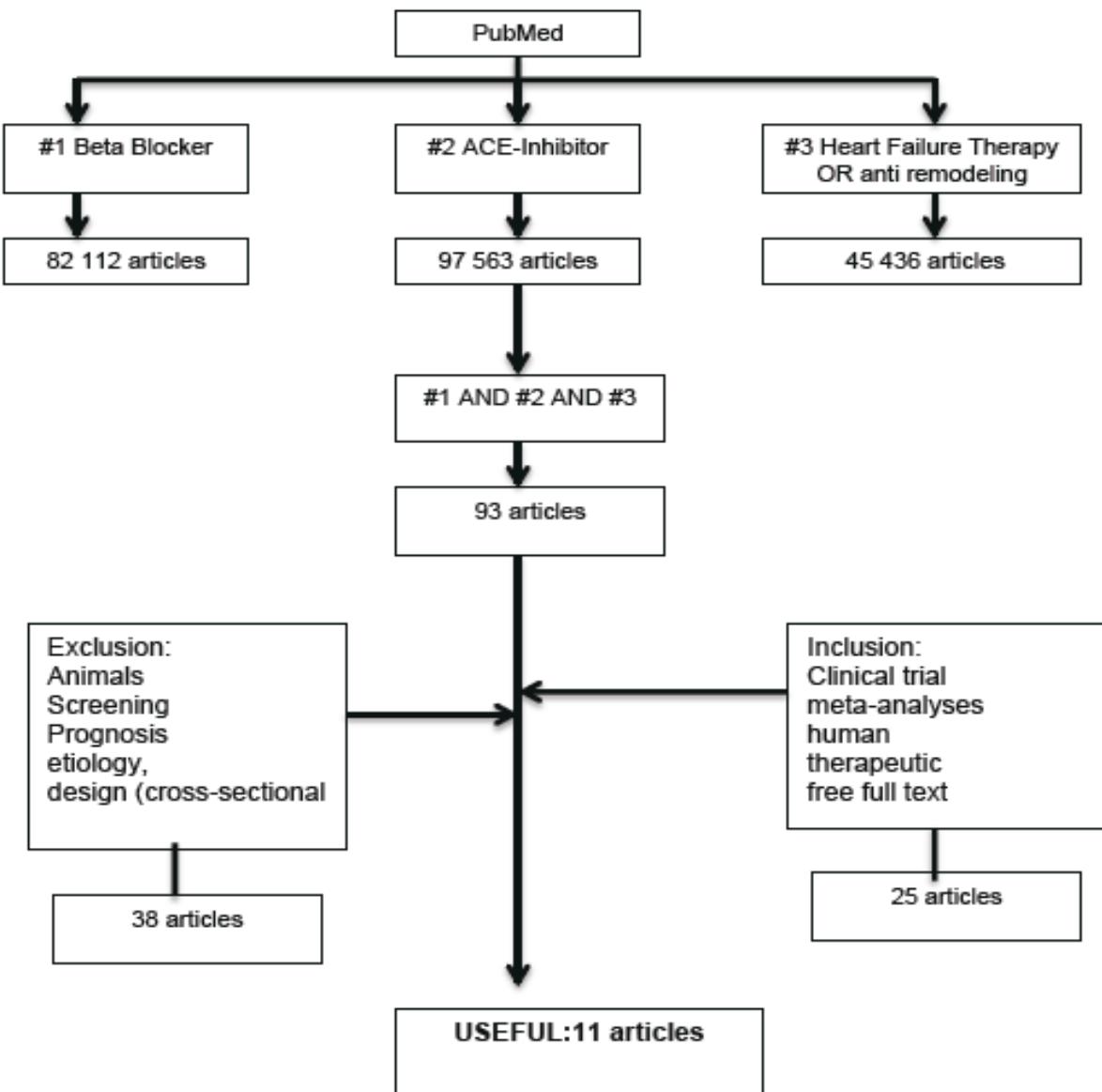
Tn. D, 47 tahun, datang ke unit gawat darurat dengan keluhan sesak napas yang memberat sejak tiga hari sebelum masuk rumah sakit. Sesak napas sudah dirasakan sejak satu tahun terutama bila sedang melakukan aktivitas yang mereda bila beristirahat. Pasien mengidap hipertensi sejak sepuluh tahun yang lalu. Berdasarkan keluhan dan pemeriksaan yang dilakukan, pasien didiagnosis sebagai gagal jantung *New York Heart Association* (NYHA) *functional class III et causa* penyakit jantung hipertensi. Terapi yang diberikan adalah furosemid, kaptopril 3x12,5 mg, amlodipin 1x5 mg, asam asetilsalisilat 1x80 mg, isosorbid dinitrat 3x5 mg, dan potassium klorida 3x600 mg. Pasien bertanya apakah keadaan jantungnya dapat diperbaiki melalui pengobatan tersebut.

Pertanyaan Klinis

Apakah penyekat beta sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan *ACE-inhibitor* dapat berperan sebagai terapi *anti-remodelling* pada gagal jantung?

Strategi Pencarian

Pada tanggal 9 September 2012, dilakukan pencarian melalui PubMed menggunakan kata kunci: *beta-blocker*, *ACE-inhibitor*, dan *heart failure therapy or anti-remodelling*. Pemilihan pertama berdasarkan judul dan abstrak menggunakan kriteria eksklusi dan kriteria inklusi. Dari 25 artikel *full text* yang didapatkan, digunakan 11 artikel (Gambar 1).

**Gambar 1. Flowchart Pencarian Artikel****Telaah Kritis**

Penulis membaca 11 artikel menggunakan kriteria validitas dan relevansi (Tabel 1). Skor total

untuk validitas dan relevansi dihitung untuk memilih urutan kegunaan artikel.

Tabel 1. Skor Telaah Kritis Diurutkan Berdasarkan Kegunaan

Kriteria	Colucci WS, et al	Bristow MR, et al	Krum H, et al	Packer M, et al	Kolias TJ, et al	ANZ Heart Failure	RESOLVD investigators	McKelvie RS, et al	Kasama S, et al	Kubo T, et al	Bellenger NG et al
Study design	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Number of patients	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
Setting	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Selection	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Standardisation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Sufficient follow up	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Completeness of data	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Validity score	7	7	6	7	7	6	7	7	4	5	6
Patient	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Intervention	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Comparison	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Outcome	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Relevance score	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Power	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Measurement of outcome	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Level of evidence	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b	1b

+: baik, -: tidak mencukupi, N/A: tidak terdapat informasi,

Hasil

Colucci *et al*⁵ melakukan studi pada 366 pasien yang datang dengan gagal jantung ringan sesuai kriteria yang ditentukan pada studi ini yaitu dengan LVEF $\leq 0,35$, mengalami gangguan fungsional minimal (ditentukan dari tes berjalan 450-550 m selama 6 menit), dan menerima terapi standar optimal seperti ACE-inhibitor. Selanjutnya, dilakukan randomisasi secara double-blind untuk menerima karvedilol (n=232) atau placebo (n=134).

Penelitian ini merupakan studi follow up selama 12 bulan, dengan pemantauan pada bulan ke-4, ke-6, ke-9, dan ke-12, untuk melihat peran karvedilol dalam menghambat progresivitas gagal jantung. Gambaran primer progresivitas gagal jantung dilihat dari kematian, perawatan intensif, dan penambahan pengobatan akibat gagal jantung. Gambaran sekunder progresivitas gagal jantung dilihat dari penurunan *left ventricular ejection fraction* (LVEF), skor gagal jantung, dan tampilan klinis secara umum. Dari gambaran primer progresivitas gagal jantung, terjadi perburukan pada 20,9% (28/134) subjek yang menerima placebo dan 11% (25/232) subjek yang menerima karvedilol (CI 95% = 0,32 to 0,85; p=0,008; RR=0,52). Gambaran sekunder progresivitas gagal jantung menunjukkan peningkatan LVEF lebih besar pada grup karvedilol dibandingkan dengan placebo (p<0,001). Penggunaan karvedilol bersifat independen terhadap karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, ras, penyebab gagal jantung, dan keadaan klinis, yang terbukti menurunkan kemungkinan progresivitas gagal jantung serta meningkatkan fungsi jantung yang terlihat pada perannya dalam kenaikan LVEF.

Bristow *et al*⁶ melakukan penelitian untuk mengetahui penyesuaian dosis karvedilol dalam peningkatan fungsi ventrikel kiri dan *survival rate* pasien gagal jantung. Studi tersebut melibatkan 345 pasien gagal jantung sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Setelah itu dilakukan double blind randomisasi menjadi empat grup yaitu grup placebo, karvedilol 6,25 mg (dosis rendah), 12,5 mg (dosis sedang), dan 25 mg (dosis tinggi). Didapatkan bahwa penyesuaian dosis karvedilol berperan dalam meningkatkan fungsi ventrikel kiri yaitu pada grup placebo sebesar 2 unit *ejection fraction* (EF), karvedilol 6,25 mg sebesar 5 unit EF, 12,5 mg sebesar 6 EF, dan 25 mg sebesar 8 EF (p<0,001). Angka mortalitas kasar masing-masing grup adalah 15,5%, 6%, 6,7%, dan 1,1% (p<0,001). Bila ketiga grup karvedilol dilakukan analisis multivariat, terbukti dapat menurunkan

risiko mortalitas hingga 73% (p<0,001). Secara umum, karvedilol aman dan efektif.

Studi yang dilakukan oleh Krum *et al*⁷ bertujuan untuk mengetahui peran karvedilol sebagai terapi pada gagal jantung ringan dan sedang. Dari 56 subjek, 7 orang tidak lolos tahap seleksi awal, sehingga total subjek hanya 49 orang. Setelah itu, dilakukan double-blind randomisasi untuk menentukan subjek yang menerima karvedilol dan placebo. Hasilnya menunjukkan bahwa terdapat peningkatan indeks *stroke volume* yang signifikan pada pemberian karvedilol dibandingkan placebo yaitu +10,4 versus -0,4 mL/m² (p=0,015). Terdapat pula peningkatan EF dan penurunan *mean arterial pressure* (MAP) masing-masing +6,5 versus -0,04 unit (p=0,005) dan -11,4 versus 5,3 mmHg (p<0,001). Secara klinis didapatkan perbaikan kelas fungsional menurut NYHA pada pemberian karvedilol dari 2,8 menjadi 1,9 (p<0,001).⁷ Walaupun demikian, pada beberapa subjek didapatkan rasa pusing dan tanda blok AV yang memerlukan penyesuaian dosis penyekat beta.

Packer *et al*⁸ melakukan penelitian yang bertujuan mengetahui peran karvedilol sebagai terapi gagal jantung dengan melibatkan 2,289 subjek. Setelah dilakukan double-blind randomisasi, 1.133 subjek masuk pada grup placebo dan 1.156 subjek masuk pada grup karvedilol. Selanjutnya dilakukan follow up selama 10 bulan. Grup karvedilol memiliki risiko mortalitas lebih rendah akibat penyakit jantung yaitu sebesar 27% (p=0,00002) dan waktu perawatan di rumah sakit 40% lebih rendah dibandingkan placebo (p=0,0009). Meskipun demikian, didapatkan kejadian lain pada grup placebo sebanyak 516 subjek (45,5%) dan 451 subjek (39%) pada grup karvedilol. Kejadian tersebut berupa perburukan gagal jantung, kematian mendadak, syok kardiogenik, dan ventrikel takikardia. Pada grup karvedilol kejadian tersebut lebih sedikit (p<0,05). Kejadian tersebut perlu ditelusuri lebih lanjut apakah merupakan efek terapi atau merupakan perburukan keadaan klinis pasien.

Kolias⁹ melakukan studi untuk mengetahui peran metoprolol sebagai anti-remodeling pada pasien gagal jantung sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini. Studi yang melibatkan 149 subjek dilakukan double-blind randomisasi menjadi tiga grup yaitu placebo (n=53), metoprolol dosis tinggi 200 mg (n=48), dan metoprolol dosis rendah 50 mg (n=48). Pada akhir follow-up, didapatkan bahwa metoprolol dosis tinggi dapat mengurangi LVESV 14 mL/m² dan peningkatan EF

sebanyak 6% baik terhadap palsebo dan ambang dasar penelitian ($p<0,05$). Pada metoprolol dosis rendah didapatkan pengurangan relatif LVESV bila dibandingkan dengan ambang dasar penelitian, namun tidak dengan palsebo. Selain itu, terdapat peningkatan EF sebanyak 4% baik terhadap ambang dasar penelitian maupun palsebo ($p<0,05$).

Sebuah grup studi Australia-New Zealand (ANZ) Heart Failure Collaborative Group, melakukan penelitian untuk mengetahui peran karvedilol sebagai *anti-remodelling* pada gagal jantung yang melibatkan 415 pasien.¹⁰ Dilakukan *double-blind* randomisasi menjadi dua grup yaitu grup karvedilol ($n=207$) dan palsebo ($n=208$). Studi *follow up* selama 6 bulan menunjukkan hasil berupa peningkatan EF sebesar 5,2% pada grup karvedilol dibandingkan palsebo (95% CI = 3,7% to 6,8%). Selain itu, juga didapatkan penurunan LVEDV dan LVESV masing-masing sebesar 1,3 mm ($p=0,048$) dan 2,6 mm ($p=0,0004$).

Studi yang dilakukan *The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study (RESOLVD) Investigator* terhadap 426 pasien gagal jantung bertujuan untuk mengetahui peran metoprolol sebagai *anti-remodelling* dengan melihat volume dan fungsi ventrikel kiri serta aktivasi neurohormonal.¹¹ Dilakukan *double-blind* randomisasi dalam dua grup, yaitu grup metoprolol dan palsebo. Kedua grup tersebut *di-follow up* hingga 24 minggu. Pada grup metoprolol, angka mortalitas lebih sedikit bila dibandingkan palsebo yaitu 8 (3,7%) dan 17 (8,1%). Pada grup metoprolol terdapat peningkatan signifikan pada fungsi ventrikel kiri yaitu berupa penurunan LVEDV ($+6 \pm 61$ mL, versus $+23 \pm 65$ mL [palsebo]; $p<0,01$) serta LVESV (-2 ± 51 mL, versus $+19 \pm 55$ mL [palsebo]; $p<0,001$). Selain itu, terdapat peningkatan EF pada grup metoprolol sebesar 2,4% ($p=0,001$).

McKelvie *et al*¹² melakukan studi terhadap 426 pasien gagal jantung untuk melihat peran enalapril (E), kandesartan (C), dan metoprolol (M) sebagai monoterapi dan kombinasi terapi diantaranya. Sebanyak 426 pasien dilakukan *double-blind* randomisasi pada grup subjek C/E, vs C+E, versus C+M/E+M, versus C+E+M. Berdasarkan desain penelitian ini, tidak ada pemberian monoterapi M pada subjek. Selanjutnya dilakukan *follow up* selama 43 minggu sekaligus mengevaluasi EF, volume kardiak, dan keadaan klinis pasien. Hasil dari penelitian ini yaitu perubahan LVEDV $+29,4 \pm 6,4$ mL untuk C/E, $+16,6 \pm 10,4$ mL untuk C+E, $+19,7 \pm 6,5$ mL for C+M/E+M, and $-6,4 \pm 7,5$ mL

untuk C+E+M ($p \leq 0,01$). Perubahan LVESV $+22,9 \pm 5,8$ mL untuk C/E, $+11,9 \pm 9,1$ mL untuk C+E, $+6,0 \pm 5,7$ mL untuk C+E/E+M, dan $-16,5 \pm 7,0$ mL for C+E+M ($p \leq 0,001$). Perubahan EF $+0,01 \pm 0,01$ untuk C/E, $+0,01 \pm 0,01$ untuk C+E, $+0,03 \pm 0,01$ untuk C+M/E+M, dan $+0,05 \pm 0,01$ untuk C+E+M ($p \leq 0,0001$). Kombinasi ketiga jenis obat sekaligus memberikan manfaat terapi yang paling baik.

Studi Kasama *et al*¹³ terhadap 30 pasien yang mengalami gagal jantung dan LVEF $<40\%$ dan 10% orang normal, dilakukan untuk mengetahui peran karvedilol sebagai terapi *anti-remodelling*. Studi tersebut tidak menggunakan *double-blind* randomisasi. Pasien yang datang pada awalnya diberikan terapi gagal jantung standar, setelah itu grup perlakuan diberikan karvedilol ($n=30$) lalu *di-follow up* selama 12 bulan untuk melihat peningkatan fungsi jantung. Dari studi ini didapatkan hasil berupa penurunan LVEDV (206 ± 33 mL) dan LVESV (137 ± 23 mL) ($p < 0,001$). Selain itu, didapatkan pula peningkatan EF sebanyak (33 ± 6 mL) ($p < 0,001$).

Kubo *et al*¹⁴ meneliti 21 pasien gagal jantung yang telah menerima pengobatan ACE-inhibitor sesuai kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini. Setelah itu dilakukan *double-blind* randomisasi menjadi 2 grup yaitu grup karvedilol dan metoprolol. Studi tersebut dilakukan untuk melihat peran penyekat beta dalam harmonisasi ritme jantung yang berperan pada pencegahan kematian mendadak dan progresifitas penyakit. Harmonisasi ritme tersebut dievaluasi melalui *modulation of muscle sympathetic nerve activity variability* (MSNA). Evaluasi dilakukan sebelum dan sesudah bulan ke-4 penambahan terapi penyekat beta. Dari studi ini didapatkan bahwa penyekat beta meningkatkan nilai rerata (dari 0,00 ke 0,50 Hz; $5,2 \pm 0,8$ ke $6,8 \pm 1,2$ U2; $p < 0,001$) dan pada kekuatan spektra harmonik MSNA yang melewati interval frekuensi 0,1–0,22 Hz (dari $0,48 \pm 0,10$ ke $1,50 \pm 0,32$ U2, $F = 12,2$; $p < 0,001$). Secara umum, kedua jenis obat memiliki efek yang sama dalam meningkatkan modulasi MSNA.

Studi yang dilakukan Bellenger NG *et al*¹⁵ terhadap 34 pasien gagal jantung dan disfungsi sistolik ventrikel bertujuan untuk melihat peran karvedilol sebagai terapi *anti-remodelling*. Studi *follow up* ini dilakukan selama 6 bulan. Subjek dilakukan *double-blind* randomisasi menjadi 2 grup yaitu grup karvedilol dan palsebo. Hasilnya menunjukkan karvedilol menurunkan LVEDV dari 139 menjadi 131 mL/m² ($p=0,001$). Begitu pula pada LVESV terjadi penurunan signifikan bila

dibandingkan plasebo sebesar 9% (100 to 91 ml/m², p=0,0004). EF juga meningkat 9% (dari 31% ke 34%, 3% absolut, p=0.008).

Pembahasan

Dari semua studi yang telah ditelaah kritis, seluruhnya valid dan sesuai untuk diaplikasikan dalam menjawab pertanyaan klinis kami. Studi Colucci *et al*⁵ meneliti peran karvedilol dalam menghambat progresivitas gagal jantung. Berdasarkan studi tersebut, karvedilol terbukti dapat menghambat progresivitas gagal jantung dan meningkatkan fungsi jantung. Hal tersebut terlihat dari CI 95% = 0,32 to 0,85; p=0,008; RR=0,52. Penelitian ini sesuai dengan studi Bristow *et al*,⁶ yang menyatakan bahwa karvedilol dapat menurunkan risiko mortalitas hingga 73% (p<0,001). Studi Kasama *et al*¹³ juga menunjukkan hal yang sama terkait peran karvedilol dalam meningkatkan fungsi jantung, khususnya sebagai agen *anti-remodelling*. Pada penelitian ini, terdapat keterbatasan berupa tidak lengkapnya data *follow-up*. Terdapat 1 orang pasien yang meninggal dan tiga orang dirawat intensif dari subjek yang sudah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebelum sempat dilakukan randomisasi. Meskipun demikian dengan *worst case scenario analysis* dan tetap memperhitungkan semua kejadian selama studi, diketahui karvedilol tetap mempunyai korelasi dalam menghambat progresivitas gagal jantung (p=0,002).

Pada studi Bristow *et al*,⁶ penyesuaian dosis karvedilol berperan dalam peningkatan fungsi ventrikel kiri (p<0,001). Studi ini memperkuat bukti peran karvedilol dalam meningkatkan fungsi jantung dan menghambat progresivitas gagal jantung khususnya sebagai agen *anti-remodelling* sebagaimana dipaparkan pada penelitian Krum *et al*⁷ dan ANZ Heart Failure.¹⁰

Studi Krum *et al*⁷ berusaha untuk mengetahui peran karvedilol sebagai terapi pada gagal jantung ringan dan sedang. Dari studi tersebut, terdapat peningkatan indeks stroke volume yang signifikan pada pemberian karvedilol dibandingkan plasebo (p=0,015). Selain itu, secara klinis juga terbukti secara signifikan bahwa karvedilol memperbaiki kelas fungsional gagal jantung sesuai dengan kriteria NYHA (p<0,0001). Hasil tersebut sesuai dengan studi Bellenger *et al*¹⁵ yang menunjukkan karvedilol secara signifikan meningkatkan fungsi jantung. Hasil penelitian ini juga terkait dengan studi Kubo *et al*¹⁴ yang menyatakan bahwa penyekat beta berperan secara signifikan dalam peningkatan modulasi MSNA, dengan *outcome* peningkatan

fungsi jantung.

Studi yang dilakukan Packer *et al*⁸ juga menunjukkan hasil positif pada pemberian karvedilol dalam menurunkan risiko mortalitas (p=0,00002) dan lama perawatan (p=0,0009). Meskipun demikian, pada studi ini juga didapatkan efek samping terapi yang serius seperti perburukan gagal jantung, kematian mendadak, syok kardiogenik, dan ventrikel takikardia. Efek samping tersebut perlu ditelaah lebih lanjut, apakah memang merupakan efek samping terapi atau terkait keadaan klinis pasien. Pada grup karvedilol, efek samping serius lebih sedikit bila dibandingkan dengan grup plasebo (p<0,05).

Studi Kolias *et al*⁹ bertujuan mengetahui peran metoprolol sebagai terapi anti-remodeling, terbukti dengan penurunan LVESV 14 mL/m² dan peningkatan EF sebanyak 6% baik terhadap plasebo dan ambang dasar penelitian secara signifikan (p<0,05). Hal tersebut sesuai dengan studi RESOLVD, yang menyatakan bahwa metoprolol secara signifikan meningkatkan fungsi ventrikel kiri (p<0,001).¹¹ Pada studi McKelvie *et al*,¹² pemberian metoprolol dalam bentuk kombinasi dengan enalapril dan kandesartan memberikan manfaat terapi pada gagal jantung yang paling baik.

Berdasarkan uraian di atas pasien kami sesuai dengan studi yang ditelaah kritis, tetapi perlu dilakukan penyesuaian data demografis menurut karakteristik pasien di Indonesia. Dapat diberikan terapi penyekat beta dosis rendah seperti karvedilol 6,25 mg atau metoprolol 50 mg, baik dalam monoterapi maupun kombinasi dengan *ACE-inhibitor* yang terbukti efektif sebagai terapi *anti-remodelling* pada keadaan gagal jantung. Saat ini, preparat karvedilol dan metoprolol telah tersedia di Indonesia. Selanjutnya diperlukan studi lebih lanjut mengenai dosis optimal, efek samping, dan terapi kombinasi penyekat beta sebagai *anti-remodelling* pada keadaan gagal jantung. Setelah itu diharapkan dapat dibuat rekomendasi dan acuan penggunaan penyekat beta sebagai bagian dari terapi *anti-remodelling* pada gagal jantung.

Kesimpulan

Dari 11 artikel yang ditelaah kritis, didapatkan bahwa penyekat beta dapat berperan sebagai *anti-remodelling* dalam pemberian tunggal maupun kombinasi dengan *ACE-inhibitor*. Fungsi jantung meningkat yang tampak pada kenaikan EF dan penurunan LVESV serta LVEDV pada pasien gagal jantung. Penyekat beta juga terbukti dapat menurunkan risiko mortalitas pada gagal jantung

Daftar Pustaka

1. WHO. Media centre for cardiovascular disease [Internet]. Diakses 9 September 2012. Diunduh dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
2. Atsari AG. Potensi human adult mesenchymal stem cells sebagai terapi pencegahan remodeling pada stadium pemulihan infark miokard. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia. 2012;1:24-5.
3. Dumitru I. Heart failure [Internet]. Diakses 9 September 2012. Diunduh dari: <http://emedicine.medscape.com/article/163062-overview>.
4. European Society of Cardiology. Guidelines of heart failure [Internet]. Diakses 9 September 2012. Diunduh dari: www.escardio.org/guidelines.
5. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert M, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. Circulation Journal. 2006;94:2800-6.
6. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Herschberger RE. Carvedilol produce dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation Journal. 2006;94:2807-16.
7. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Shwartz B, Penn J, et al. Double-blind placebo-controlled study of long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Circulation Journal. 2007;92:1499-506.
8. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity patients with severe chronic heart failure: result of the carvedilol prospective randomized cumulative survival. Circulation Journal. 2007;106:2194-9.
9. Kolias TJ, Colucci WS, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction. Circulation Journal. 2007;116:49-56.
10. ANZ Heart Failure Investigators. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Journal of American College of Cardiology. 2007;29:1060-6.
11. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. Circulation Journal. 2007;101:378-84.
12. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, Afzal R, Young JB, Maggioni PA, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan, or metoprolol alone or in combination on ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. European Heart Journal. 2008;24:1727-34.
13. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y. Evaluation of cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy on the treatment containing carvedilol. European Heart Journal. 2007;28:989-95.
14. Kubo T, Azevedo ER, Newton GE, Picton P, Parker JD, Floras JS. Beta-blockade restores muscle sympathetic rhythmicity in human heart failure. Circulation Journal. 2011;75:1400-8.
15. Bellenger NG, Rajappan K, Rahman SL, Lahiri A, Raval U, Webster J. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling in chronic stable heart failure: a cardiovascular magnetic resonance study. Heart. 2007;90:760-4.