

## Ivabradine Bermanfaat untuk Pasien HFrEF



Study name	Statistics for each study				MH risk ratio and 95%CI
	MH risk ratio	Lower limit	Upper limit	P-value	
Beatiful 2008	1.07	0.94	1.21	0.288	 Favors ivabradine + BB Favors BB alone
Shift 2011	0.92	0.82	1.04	0.173	
	0.99	0.86	1.15	0.908	

**Gambar 1.** Perbandingan *risk ratio* Mantel-Haenszel untuk mortalitas kardiovaskular antara kelompok *ivabradine* + *beta-blocker* (BB) vs *beta-blocker* saja.

Study name	Statistics for each study				MH risk ratio and 95%CI
	MH risk ratio	Lower limit	Upper limit	P-value	
Beatiful 2008	0.99	0.87	1.13	0.881	 Favors ivabradine + BB Favors BB alone
Shift 2011	0.77	0.69	0.85	0.000	
	0.87	0.68	1.11	0.271	

**Gambar 2.** Perbandingan *risk ratio* Mantel-Haenszel untuk rawat inap akibat gagal jantung antara kelompok *ivabradine* + *beta-blocker* (BB) vs *beta-blocker* saja.

Gagal jantung kongestif kronik mengenai sekitar 2-3% populasi dan berkaitan dengan mortalitas 1-tahun sebesar 6,4%. Terapi farmakologis standar untuk *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) mencakup *beta-blocker* yang secara nyata mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular dan terkait gagal jantung, melalui manfaatnya mencegah *remodelling* kardiak.

Peningkatan denyut jantung istirahat merupakan prediktor independen mortalitas gagal jantung, dengan mekanisme yang mendasarinya berupa peningkatan kebutuhan oksigen miokard; serta *marker* keparahan aktivitas neurohormonal dan penyakit kardiovaskular yang mendasarinya. Pasien dengan disfungsi bilik kiri berisiko terkena kardiomiopati iskemik, denyut jantung >70 kali per menit berhubungan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskular sebesar 34% dan peningkatan angka rawat inap sebesar 53% jika dibandingkan dengan denyut jantung ≤70 kali per menit. Manfaat *beta-blockers* didapatkan dari sifat penurunan denyut jantungnya. Namun, efek inotropik negatif ini dapat mempengaruhi kontraktilitas miokard.

*Ivabradine* merupakan obat baru yang

menghambat arus *pacemaker* dan memperlambat denyut jantung tanpa menimbulkan efek inotropik negatif terhadap miokardium ataupun mengganggu potensial aksi ventrikel. Pada studi SHIFT, *ivabradine* memperbaiki luaran akhir gabungan dari rawat inap dan kematian kardiovaskular pada pasien HFrEF dengan irama sinus dan denyut jantung ≥70. Pedoman tahun 2016 yang dikeluarkan *American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America* (ACC/AHA/HFSA) dan *European Society of Cardiology* (ESC) memberikan rekomendasi kelas IIa (*level of evidence* B) untuk penggunaan *ivabradine* pada pasien HFrEF kronik yang mendapat terapi medis sesuai pedoman (meliputi *beta-blockers* dosis maksimal yang dapat ditoleransi; ACEi dan *mineralocorticoid receptor antagonist* [MRA]) dan yang memiliki irama sinus dengan denyut jantung istirahat di atas 70 kali per menit (>75 kali per menit pada pedoman *European Society*).

Manfaat penambahan terapi *ivabradine* pada *beta-blocker* diteliti pada sebuah ulasan sistematis dan meta-analisis oleh Narayanan MA, *et al.* *End-point* primer yang digunakan adalah kombinasi *end-point* kematian kardiak dan rawat inap untuk gagal jantung. Ulasan ini mengikutsertakan 6 studi dengan 17.671

pasien dengan rerata durasi *follow up* selama  $8,7 \pm 7,9$  bulan. *End-point* kombinasi rawat inap kembali akibat gagal jantung dan kematian kardiovaskular pada kelompok *ivabradine* + *beta-blocker* lebih baik dibandingkan kelompok *beta-blocker* saja (RR: 0,93; 95%CI: 0,79 s/d 1,09; P=0,354). *Mean difference* (MD) denyut jantung lebih tinggi pada kelompok *ivabradine* + *beta-blocker* (MD: 6,14; 95%CI: 3,80 s/d 8,48; P=0,908). Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada mortalitas semua penyebab (RR: 0,98; 95%CI: 0,89 s/d 1,07; P=0,609), mortalitas kardiovaskular (RR: 0,99; 95%CI: 0,86 s/d 1,15; P=0,908) atau rawat inap gagal jantung (RR: 0,87; 95%CI: 0,68 s/d 1,11; P=0,271).

Simpulan ulasansistematis dan meta-analisis ini adalah *ivabradine* + *beta-blocker* memberikan penurunan denyut jantung, perbaikan *end-point* kombinasi rawat inap ulang akibat gagal jantung dan kematian kardiovaskular yang secara signifikan lebih besar; namun tidak didapatkan perbaikan pada mortalitas semua-penyakit ataupun kardiovaskular. Menimbang masih terbatasnya bukti ilmiah yang ada, dibutuhkan uji acak terkontrol lebih lanjut sebelum penyebarluasan aplikasi klinis terapi *ivabradine* + *beta-blocker* untuk pasien dengan HFrEF. (JCH)

### REFERENSI:

- Narayanan MA, Reddy YNV, Baskaran J, Deshmukh A, Benditt DG, Raveendran G. Ivabradine in the treatment of systolic heart failure – A systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol.* 2017;9(2): 182-90