

# Penggunaan B-Blockers Pada Pasien Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Menurun

Sidhi Laksono<sup>1,2\*</sup>, Febriany Syafitri Dwi Delima<sup>3</sup>, Marindam Batuul Anugrah Saputra<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Jantung dan Pembuluh darah, Siloam Diagram Heart Hospital, Cinere, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Jantung dan Pembuluh darah, Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

<sup>3</sup> Faculty Kedokteran, Universitas YARSI, Indonesia

\* Corresponding Author: Sidhi Laksono, Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia, E-mail: [sidhilaksono@uhamka.ac.id](mailto:sidhilaksono@uhamka.ac.id)

**Received** : 4 Januari 2025, **Accepted** : 5 Agustus 2025, **Published** : 31 Agustus 2025

## Abstrak

Pendahuluan: Pengertian dari gagal jantung adalah sebuah sindroma klinis dimana jantung mengalami kegagalan dalam menjalankan tugasnya baik. Fungsi dari Beta- blocker adalah menghambat adrenoreseptor beta di jantung, pembuluh darah perifer, bronkus, pankreas, dan hati. Artikel ini menjelaskan mengenai kegunaan Beta- blocker pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang menurun beserta pengaruhnya terhadap komorbid kardiovaskular dan non kardiovaskular. Pembahasan: Beta-blocker merupakan terapi yang direkomendasikan diberikan pada pasien *heart failure* dengan *ejection fraction* yang menurun. Obat golongan beta-blocker membantu mencegah gejala *heart failure*, meningkatkan remodeling ventrikel kiri, menurunkan resiko rawat inap dan kematian dini. Beta-blocker tidak digunakan pada gangguan nafas fase akut karena dapat memperburuk gagal jantung, bradikardia atau blok jantung dan hipotensi. Pemberian beta-blocker juga direkomendasikan pada pasien aritmia karena berperan dalam kontrol laju ventrikel serta memperlihatkan mortalitas yang lebih rendah dan prognosis yang lebih baik pada pasien atrial fibrilasi yang mendapatkan terapi beta-blocker. Kesimpulan: Beta-blocker direkomendasikan sebagai terapi pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun. Tetapi, perlu diperhatikan adanya komorbid kardiovaskular maupun non-kardiovaskular yang dapat mempengaruhi pemberian terapi beta-blockers. Pemberian terapi beta-blocker diharapkan dapat mengurangi mortalitas atau morbiditas pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang (HFrEF).

**Kata kunci:** Beta-blocker, Gagal Jantung (HFrEF), Komorbiditas, Mortalitas, Morbiditas

Introduction: Heart failure is a clinical syndrome in which the heart fails to perform its functions properly. Beta-blockers function by inhibiting beta-adrenoreceptors in the heart, peripheral blood vessels, bronchi, pancreas, and liver. This article explains the use of beta-blockers in heart failure patients with decreased ejection fraction and their effects on cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities. Discussion: Beta-blockers are a recommended therapy for heart failure patients with decreased ejection fraction. Beta-blockers help prevent heart failure symptoms, improve left ventricular remodeling, and reduce the risk of hospitalization and premature death. Beta-blockers are not used in acute respiratory distress because they can worsen heart failure, bradycardia or heart block, and hypotension. Beta-blockers are also recommended for patients with arrhythmias because they play a role in controlling ventricular rate and show lower mortality and a better prognosis in atrial fibrillation patients who receive beta-blocker therapy. Conclusion: Beta-blockers are recommended as therapy for heart failure patients with decreased ejection fraction. However, it's important to consider the presence of cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities that may impact the administration of beta-blocker therapy. Beta-blocker therapy is expected to reduce mortality and morbidity in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

**Keywords:** Beta-blockers, Comorbidity, Heart Failure (HFrEF), Mortality, Morbidity

## **PENDAHULUAN**

Gagal jantung adalah sindrom klinis kompleks yang ditandai dengan ketidakmampuan jantung untuk memompa darah secara efektif, sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan metabolisme organ dan jaringan tubuh [1]. Dengan prevalensi global yang mencapai sekitar 40 juta orang, gagal jantung merupakan beban kesehatan yang signifikan. Secara khusus, di negara-negara seperti Indonesia, Malaysia, dan Thailand, gagal jantung menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang tinggi [1]. Kondisi ini sering kali terkait dengan komorbiditas seperti penyakit arteri koroner dan hipertensi, yang masing-masing berkontribusi pada 65% dan 75% kasus gagal jantung sistolik dengan fraksi ejeksi menurun pada populasi lanjut usia [2].

Mengatasi tantangan gagal jantung memerlukan strategi pengobatan yang efektif. Beta-blockers telah lama menjadi andalan dalam terapi gagal jantung, karena kemampuannya untuk menghambat reseptor adrenergik beta di berbagai organ, termasuk jantung dan pembuluh darah perifer [3]. Efektivitasnya telah terbukti tidak hanya dalam mengelola kondisi kardiovaskular seperti angina, aritmia, dan hipertensi, tetapi juga dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (HFrEF) [4].

Meskipun beta-blockers secara luas direkomendasikan untuk pasien HFrEF, penggunaannya menjadi sangat kompleks pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular dan non-kardiovaskular. Terdapat literatur yang terbatas mengenai bagaimana interaksi beta-blockers dengan kondisi seperti penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), penyakit hati (sirosis), dan diabetes memengaruhi efikasi dan keamanan pengobatan [6]–[10]. Sering kali, panduan klinis yang ada belum secara spesifik membahas penyesuaian dosis atau

pemilihan jenis beta-blocker yang paling tepat untuk setiap komorbiditas, meninggalkan celah penting dalam panduan praktik klinis [12].

Tinjauan pustaka ini berbeda dari studi sebelumnya karena secara khusus mengeksplorasi efek beta-blockers pada pasien HFrEF yang juga memiliki komorbiditas. Meskipun beberapa studi telah meneliti beta-blockers dalam konteks gagal jantung secara umum [14], tinjauan ini akan menggali literatur yang lebih mendalam, mencakup tantangan penanganan pasien dengan PPOK [7], [8], diabetes [9], [10], penyakit hati [6], [21], dan penyakit lain yang sering tumpang tindih dengan HFrEF. Dengan demikian, penelitian ini memberikan perspektif baru dan mendalam yang belum banyak diulas secara komprehensif.

Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk mengeksplorasi dan menganalisis secara kritis efek penggunaan beta-blockers pada pasien HFrEF dengan komorbiditas kardiovaskular dan non-kardiovaskular. Secara lebih spesifik, kami akan menguraikan bagaimana beta-blockers berinteraksi dengan berbagai kondisi komorbid, meninjau implikasi klinisnya, serta mengevaluasi efektivitas dan keamanannya pada pasien-pasien tersebut. Mengingat prevalensi gagal jantung yang tinggi dan kompleksitas pasien yang semakin meningkat, pemahaman yang lebih baik tentang penanganan beta-blockers dalam konteks komorbiditas sangat mendesak. Temuan dari tinjauan ini dapat membantu para profesional kesehatan dalam membuat keputusan klinis yang lebih tepat, meminimalkan risiko, dan mengoptimalkan hasil pengobatan untuk pasien.

Tinjauan ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan dengan menyajikan sintesis bukti ilmiah yang kuat mengenai peran beta-blockers pada pasien HFrEF dengan komorbiditas. Selain itu, temuan ini akan membantu mengidentifikasi area-area yang

memerlukan penelitian lebih lanjut, yang pada akhirnya akan mengarah pada pengembangan pedoman klinis yang lebih terpersonalisasi dan efektif untuk penatalaksanaan gagal jantung di masa depan.

## **PENGUNAAN $\beta$ -BLOCKER PADA KOMORBID KARDIOVASKULAR DAN NON KARDIOVASKULAR**

Proses penuaan telah meningkatkan prevalensi gagal jantung dan usia rata-rata pasien gagal jantung, yang sekarang melebihi 70 tahun di sebagian besar negara maju. Pasien yang lebih tua yang mengalami gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang (HFrEF) imunitasnya menjadi lebih lemah dan memiliki lebih banyak komorbiditas dan risiko yang lebih tinggi dari kejadian kardiovaskuler (CV) dan non-kardiovaskular dibandingkan pasien gagal jantung yang lebih muda. Masalah lebih lanjut menyangkut toleransi yang lebih rendah terhadap obat-obatan, perubahan farmakokinetik dan interaksi obat karena polifarmasi yang mengarah pada pengobatan yang kurang dan tingkat penghentian yang tinggi. Beta-blocker mengurangi mortalitas atau morbiditas pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang (HFrEF). Penelitian sebelumnya menguji keefektifan dan keamanan nebivolol pada pasien berusia > 70 tahun, dengan temuan yang mendukung penggunaan beta-blocker pada orang tua. Namun, tidak ada dampak signifikan pada kematian yang diamati dan percobaan ini melibatkan sangat sedikit pasien berusia > 80 tahun. Sebuah meta-analisis melaporkan efek yang signifikan dari beta-blocker pada kematian tanpa memandang usia [4,5].

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada pasien lansia dengan usia rata-rata 85 tahun di *Swedish HF Registry*. Penelitian ini menggambarkan hubungan antara penggunaan beta-blocker dengan semua penyebab kematian (non kardiovaskular) dan kematian akibat kardiovaskular. Dari 6562 pasien berusia 80 tahun, 5640 (86%) merupakan pengguna beta-blocker. Dalam kohort terdapat 1732 pasien yang menggunakan beta-blocker mengalami penurunan yang signifikan dalam risiko semua penyebab kematian oleh gagal jantung

dengan fraksi ejeksi yang menurun dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan non kardiovaskular (rasio bahaya 0,89, interval kepercayaan 95% (CI) 0,79-0,99) [4].

Menurut Frederix & McIntosh (2017) dalam *European Society of Cardiology*, *beta-blocker* merupakan pengobatan lini pertama untuk mengendalikan denyut jantung dan mengurangi atau mencegah timbulnya gejala pada gangguan kardiovaskuler arteri koroner stabil. Adapun pada kondisi post miokard infark, *beta-blocker* mampu mengurangi resiko kematian sebesar 20-25%. Serta penggunaan *beta-blocker* dapat menurunkan denyut jantung pada pasien atrial fibrilasi [3].

Data di India menunjukkan *beta-blocker* merupakan golongan obat yang diresepkan sebesar 84% pada pasien kardiovaskular di rawat inap dimana obat yang digunakan yakni metoprolol dan carvedilol. Data di Amerika Serikat tahun 2011 *beta-blocker* yang sering diresepkan adalah metoprolol, atenolol, carvedilol, nebivolol, dan bisoprolol. Pemilihan obat disesuaikan dengan kondisi pasien. Misalnya pada pasien dengan penyakit jantung koroner atau hipertensi yang disertai diabetes melitus lebih disarankan untuk menggunakan *beta-blocker* kardioselektif [3]. Data di Indonesia memperlihatkan obat *beta-blocker* digunakan dalam terapi penyakit *heart failure*, hipertensi, infark miokard dan sirosis hepatic pada pasien rawat inap. Bisoprolol dan propranolol merupakan obat golongan *beta-blocker* yang sering digunakan dalam terapi [3].

Golongan *beta-blocker* yang digunakan pada pasien rawat inap yakni bisoprolol dan propranolol dimana diberikan secara oral. Bisoprolol pada pasien rawat inap digunakan dalam pengobatan angina, aritmia, CHF, hipertensi, infark miokard, stroke non hemoragik dan hipertiroidisme. Berdasarkan literatur obat bisoprolol diberikan untuk terapi angina, aritmia, CHF, hipertensi dan infark miokard. Adapun obat propranolol pada pasien rawat inap digunakan untuk terapi CHF, hipertensi, hipertiroidisme dan sirosis hepatic.

Berdasarkan literatur propranolol memiliki indikasi dalam terapi angina, aritmia, hipertensi dan profilaksis pendarahan viseral pada portal hipertensi [3].

Beta-blocker direkomendasikan sebagai terapi utama untuk angina untuk menghilangkan gejala angina dan mengurangi beban iskemik. Penelitian yang dilakukan oleh Cordero *et al.* (2011) menunjukkan bisoprolol lebih efektif daripada propranolol dalam kontrol RHR (*resting heart rate*) pada pasien angina. Manfaat beta-blocker pada pasien infark miokard diantaranya mengurangi resiko jangka pendek dari reinfark dan resiko jangka panjang dari kematian, membantu mencegah remodeling dan menurunkan resiko fibrilasi ventrikel. Penelitian menunjukkan bisoprolol efektif dalam kontrol RHR pada pasien infark miokard dan diberikan pada pasien infark miokard dengan fungsi ginjal yang baik. Adapun bagi pasien infark miokard dengan fungsi ginjal menurun maka carvedilol dapat menjadi alternatif. Pemberian beta-blocker oral termasuk atenolol, bisoprolol, metoprolol dan propranolol efektif dalam kontrol laju ventrikel pada atrial fibrilasi [3].

Beta-blocker merupakan terapi yang direkomendasikan diberikan pada pasien *heart failure* dengan *ejection fraction* yang menurun. Obat golongan beta-blocker membantu mencegah gejala *heart failure*, meningkatkan remodeling ventrikel kiri, menurunkan resiko rawat inap dan kematian dini. Adapun pada pasien kondisi dekompensasi akut, beta-blocker kontraindikasi untuk diberikan. Carvedilol, metoprolol, dan bisoprolol merupakan obat beta-blocker yang telah dikaji manfaatnya pada pasien gagal jantung. Penelitian ini menunjukkan golongan beta-blocker diberikan pada pasien hipertensi namun bukan sebagai terapi utama. Penggunaan beta-blocker direkomendasikan sebagai terapi utama pada pasien hipertensi dengan kelainan jantung seperti angina dan infark miokard [3].

Penelitian oleh Liver (2018) menyatakan bahwa Non selektif beta blocker seperti

propranolol dan nadolol, pada pasien sirosis digunakan untuk menurunkan hipertensi portal dan mencegah perdarahan. Beta-*blocker* pada hipertiroidisme berperan dalam menghambat konversi T3 (triiodotironin) menjadi T4 (tiroksin) sehingga membantu kontrol takikardi dan tremor [6]. Berikut dapat kita lihat beberapa kasus yang kontraindikasi terhadap penggunaan beta- *blocker*.

### **PENGUNAAN $\beta$ -BLOCKER PADA KOMORBID GANGGUAN PERNAFASAN**

Penyebab utama sesak napas pada usia tua adalah gagal jantung dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pasien kombinasi PPOK dan gagal jantung memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang memiliki salah satu penyakit tersebut. Pada umumnya, penanganan PPOK meliputi terapi oksigen adekuat, bronkodilator biasanya melalui inhalasi, kortikosteroid oral atau intravena sebagai antiinflamasi, serta antibiotik bila terbukti ada infeksi. Bronkodilator untuk pasien PPOK yaitu golongan antikolinergik,  $\beta_2$  agonis, atau golongan *xanthin* [7].

Beta *blocker* tidak digunakan pada fase akut karena dapat memperburuk gagal jantung, bradikardia atau blok jantung dan hipotensi. Stimulasi simpatis merupakan komponen penting dalam mendukung fungsi sirkulasi pada kondisi gagal jantung kongestif, Beta *blocker* dapat menghambat kontraktilitas miokardium dan memperparah gagal jantung. Beta *blocker* baru dapat diberikan setelah kondisi pasien stabil selama 48 jam, dan dapat diteruskan sebagai terapi *maintenance*. Penggunaan Beta *blocker* pada pasien PPOK dan gagal jantung dapat menurunkan mortalitas. American Heart Association dan *European Society of* menyatakan bahwa PPOK bukan kontraindikasi Beta *blocker*, penurunan ringan fungsi paru bukan alasan untuk menghentikan terapi Beta *blocker*. *Carvedilol* merupakan satu-satunya Beta *blocker* non-kardioselektif yang diterima untuk menangani pasien gagal jantung dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien PPOK [7].

Komorbiditas kardiovaskular, termasuk penyakit arteri koroner dan gagal jantung, umumnya terjadi bersamaan pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) karena efek merokok, peradangan sistemik, hipoksemia, dan risiko bersama lainnya. PPOK juga dapat dikaitkan dengan gangguan pengisian diastolik karena hiperinflasi paru, yang dapat diperparah oleh efek lusitropik negatif dari hipoksemia dan hipertrofi ventrikel kiri. Indikasi utama beta-blocker pada pasien PPOK adalah pasca infark miokard dan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi. Meskipun ada bukti yang jelas bahwa beta-blocker meningkatkan hasil pada pasien PPOK ini, tetapi tetap kurang digunakan secara signifikan karena kekhawatiran tentang efek pernapasan yang merugikan, bahkan dengan antagonis selektif beta-1. Meta-analisis studi retrospektif dengan beta-blocker pada PPOK telah menunjukkan perkiraan yang dikumpulkan untuk pengurangan mortalitas 28% dan eksaserbasi 38%. Berikut ini adalah efek beta-blocker terhadap jantung dan paru pada PPOK dengan gagal jantung fraksi ejeksi berkurang[8].

<b>Target beta-blocker pada kardiovaskular</b>	<b>Target beta-blocker pada non kardiovaskular</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri</li> <li>• Berkurangnya dilatasi ventrikel kiri</li> <li>• Perlindungan terhadap iskemia miokard</li> <li>• Berkurangnya massa ventrikel kiri</li> <li>• Penurunan detak jantung</li> <li>• Efek anti-aritmia</li> <li>• Penghambatan apoptosis miosit</li> <li>• Perlindungan terhadap dorongan simpatis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penghambatan pelepasan endotelin-1</li> <li>• Pengurangan sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi</li> <li>• Penghambatan kemotaksis neutrofil dan semburan pernapasan</li> <li>• Pengurangan jumlah sel goblet dan pelepasan mukus</li> </ul>



hipoksia	
• Perlindungan terhadap efek samping beta-agonis	

## PENGUNAAN $\beta$ -BLOCKER PADA KOMORBID DIABETES MELITUS

Perawatan yang direkomendasikan untuk gagal jantung pada diabetes (bergejala atau untuk mencegah rawat inap dan/atau kematian akibat gagal jantung) serupa dengan pengobatan gagal jantung pada umumnya dan termasuk ACE inhibitor, beta-blocker, Mineralcorticoid receptor antagonis, ARB, dan diuretic [9]. Berdasarkan penelitian Ofstad dkk, telah dilaporkan bahwa penggunaan beta blocker pada gagal jantung sistolik dengan komorbid diabetes melitus menunjukkan hasil penurunan angka kematian dan rawat inap. Sebuah meta-analisis mengkonfirmasi temuan ini dan menyatakan bahwa carvedilol dalam satu penelitian disarankan untuk meningkatkan kelangsungan hidup dibandingkan dengan metoprolol. Namun tetap saja beta blocker bukan sebagai pilihan pertama pada kasus ini [9].

Berdasarkan penelitian Bell dan Goncalves, beta blocker pada gagal jantung sistolik dengan komorbid diabetes melitus digunakan untuk mencegah remodeling jantung dan memperbaiki gagal jantung, sistem saraf simpatis dan RAAS yang harus diblok. Untuk mencapai blokade simpatis diperlukan blokade dari semua reseptor. Beta-blocker generasi pertama (propranolol dan timolol) secara langsung menekan miokardium dan dikontraindikasikan pada gagal jantung. Beta-blocker generasi kedua (metoprolol dan bisoprolol) aman digunakan pada gagal jantung tetapi memiliki kemanjuran yang terbatas karena blokade reseptor 1. Beta-blocker generasi ketiga (labetalol, nebivolol, carvedilol) memblokir semua reseptor. Golongan paling kuat dari kelompok ini adalah carvedilol, yang selain menjadi anti-oksidan kuat, secara selektif memblokir reseptor 1 dan 2, dan memiliki efek dalam peningkatan kontraktilitas miokard untuk membalikkan remodelling dan meningkatkan fraksi ejeksi pada pasien dengan gagal jantung sistolik (HFrEF).

Dalam studi klinis carvedilol menyebabkan penurunan awal dalam fraksi ejeksi tetapi, setelah 1 bulan, fungsi ventrikel membaik sehingga pada 3 bulan ada peningkatan yang signifikan dalam fraksi ejeksi. Setelah 18 bulan massa ventrikel kiri berkurang secara signifikan dan ventrikel sferis yang telah direnovasi kembali ke bentuk elipsnya (*reverse remodelling*). Peningkatan resistensi insulin yang terjadi pada sebagian besar beta-blocker tidak terjadi dengan carvedilol. Penurunan HbA1c, sensitivitas insulin meningkat dan perkembangan menjadi mikroalbuminuria lebih jarang terjadi. Oleh karena itu, carvedilol dapat diberikan pada pasien dengan diabetes dengan pengawasan klinis karena dapat mempengaruhi fungsi hati, gula darah, fungsi ginjal, profil lemak, dan serum kalium [10,11].

### **PENGUNAAN $\beta$ -BLOCKER PADA ATRIAL FIBRILASI**

Menurut PERKI 2016, Pemberian beta-blocker direkomendasikan pada pasien aritmia karena berperan dalam kontrol laju ventrikel serta memperlihatkan mortalitas yang lebih rendah dan prognosis yang lebih baik pada pasien atrial fibrilasi yang mendapatkan terapi beta-blocker. Pemberian beta-blocker oral termasuk atenolol, bisoprolol, metoprolol dan propranolol efektif dalam kontrol laju ventrikel pada atrial fibrilasi [12].

Berdasarkan *largest randomized trial* pada pasien HFrEF dengan AF (Atrial Fibrilasi) yang dilakukan oleh Tourigny dkk. (2017) beta-blockers secara signifikan dikaitkan dengan rendahnya semua penyebab kasus kematian tetapi tidak dengan kasus rawat inap. Penurunan angka kematian tidak dimodulasi oleh karakteristik dari AF, seperti jenis AF (paroksimal atau persisten), lama terjadinya AF, dan waktu sejak pertama kali terdiagnosis [13].

Berdasarkan penelitian terbaru, perbedaan prognosis dari terapi beta-blockers pada pasien dengan HFrEF berdasarkan dari irama jantung. Kotecha dkk. (2014) tidak terdapat

keuntungan dari *beta-blockers* mengenai kejadian rawat inap dan kematian pada sub-grub pasien HFrEF dengan AF (*hazard ratio* 0.97, (95% CI 0.83 – 1.14);  $p = 0.73$ ). Tetapi, penelitian tersebut merupakan meta analisis retrospektif dengan menggunakan studi yang sudah lama. Berbeda dengan meta analisis pada penelitian tersebut, pada percobaan *sub-study* AF-CHF menunjukkan hubungan antara pengobatan *beta-blockers* dengan penurunan semua penyebab kematian (HR 0.72, 95% CI 0.54 – 0.94;  $p = 0.018$ ), tetapi tidak pada kasus rawat inap (HR 0.88; 95% CI 0.71 – 1.10;  $p = 0.223$ ), bahkan pada pasien dengan fibrilasi atrium [14].

Hal penting lainnya yaitu tingkatan dari *mean ventricular rate* pada pasien HFrEF dengan AF. Berdasarkan panduan *The European Society of Cardiology* denyut jantung istirahat pada pasien AF dan HF tidak diketahui, tetapi kemungkinan antara 60 – 100 denyut per menit. Penggunaan *beta-blocker* tidak ditunjukkan untuk mencapai dosis target, tetapi untuk mencapai *mean ventricular frequency* sebesar 70 – 80 denyut per menit untuk menghindari efek prognostik yang tidak menguntungkan [14].

### **Penggunaan $\beta$ -BLOCKER Pada Disfungsi Ereksi**

*Beta-blockers* merupakan salah satu obat utama antihipertensi yang direkomendasikan dalam penatalaksanaan hipertensi. Berdasarkan *European guidelines* tahun 2018, penggunaan *beta-blockers* direkomendasikan untuk pengobatan antihipertensi yang dapat dikombinasikan dengan diuretik ataupun beberapa golongan utama obat-obatan lainnya dengan indikasi spesifik untuk *beta-blockers*. Indikasi yang dimaksud antara lain, angina, penyakit arteri koroner, gagal jantung, dan kontrol denyut jantung. *Beta-blockers* biasanya serupa dengan golongan antihipertensi lainnya dalam mencegah kejadian kardiovaskular, kecuali pada pencegahan stroke yang kurang efektif [15].

Beta-*blockers* merupakan golongan obat yang heterogen, dengan perbedaan golongan berdasarkan kardioselektif, aktivitas simpatomimetik, kelarutan lipid, dan kemampuan vasodilatasi. Terlepas dari kegunaannya dalam menurunkan tekanan darah, beta-*blockers* memiliki risiko kemungkinan terjadinya efek samping yang berat seperti bradikardi, perpanjangan waktu konduksi atrioventrikular, bronkospasme, perubahan lipid dan metabolisme glukosa, efek samping yang berhubungan dengan sistem saraf pusat, dan yang tak kalah penting yaitu disfungsi erektile [15].

Efek dari beta-*blockers* pada fungsi seksual telah disebutkan dalam studi eksperimental yang menghasilkan saran bahwa obat ini mungkin memiliki efek secara langsung pada jaringan penis. Percobaan oleh *The Medical Research Council* (MRC) yang merupakan penelitian terbesar pertama melaporkan penurunan fungsi seksual dengan beta-*blockers*. Setelah 2 tahun pengobatan, disfungsi seksual dilaporkan sebesar 22,6%, 13,2%, dan 10,1% yang secara berurutan merupakan golongan dari diuretik, propranolol, dan placebo [15].

Hubungan antara peningkatan beta-*blockers* dan risiko peningkatan disfungsi seksual telah dilaporkan pada beberapa meta analisis. Data meta analisis dari *placebo-controlled trials* melaporkan pada pasien dengan hipertensi arterial, penyakit arteri koroner atau gagal jantung, penggunaan beta-*blockers* dikaitkan dengan peningkatan risiko yang signifikan terhadap kelelahan dan disfungsi seksual (+10%). Hal ini juga ditemukan pada meta analisis pada pasien dengan gagal jantung yang juga meningkatkan risiko hipotensi, *dizziness*, dan bradikardi. Akhirnya, penelitian meta analisis menilai dampak dari pengobatan antihipertensi pada fungsi seksual menunjukkan bahwa diuretik dan beta-*blockers* memberikan efek negatif pada aktivitas seksual, sementara *calcium channels* dan

penghambat sistem renin-angiotensin memiliki efek netral pada fungsi ereksi (Manolis et al., 2020).

Nebivolol merupakan generasi ketiga dari beta-*blockers* yang bersifat kardioselektif dan vasorelaksasi. Sementara beta-*blockers* lainnya yang bersifat vasodilatasi seperti, carvedilol dan labetalol, menyebabkan vasodilatasi dengan memblokir reseptor alpha-adrenegik, nebivolol menyebabkan vasodilatasi yang unik karena menstimulasi sintesis *nitric oxide* endotel dan meningkatkan sekresi *nitric oxide* pada jaringan penis.[15]

Dalam sebuah penelitian observasional yang besar ditemukan bahwa lebih dari 1000 pasien hipertensi yang berisiko tinggi diobati dengan beta-*blockers*, nebivolol memiliki prevalensi disfungsi ereksi yang lebih rendah (rasio odds: 0,27). Selain itu, pasien yang menggunakan nebivolol memiliki skor IIEF (*The International Index of Erectile Function*) yang tinggi dibandingkan dengan pasien yang menggunakan beta-*blockers* lainnya [15].

### **PENGUNAAN $\beta$ -BLOCKER PADA PENYAKIT ARTERI PERIFER**

Penggunaan beta-*blockers* telah dianggap memiliki kontraindikasi pada pasien dengan penyakit arteri perifer seiring dengan terjadinya klaudikasio intermiten. Penurunan dari *cardiac output* dan hipotesis mengenai blokade reseptor  $\beta_2$  (terlibat dalam vasodilatasi otot rangka) merupakan dampak utama dari penggunaan beta-*blockers* yang mendukung penggunaan obat ini secara hati-hati pada pasien dengan HFrEF dengan penyakit arteri perifer. Tetapi asumsi patofisiologi tidak didukung dengan bukti yang kuat tetapi hanya laporan kasus yang jarang dan observasi yang tidak terkontrol pada klaudikasio intermiten yang memburuk dan fenomena vasospastik yang dihubungkan dengan penggunaan beta-*blockers* [14].

Selain itu, berdasarkan meta analisis yang dilakukan oleh *Cochrane collaboration* (jaringan peneliti internasional) menunjukkan bahwa saat ini tidak ada bukti jika *beta-blockers* sangat mempengaruhi jarak berjalan kaki, aliran darah betis, resistensi pembuluh darah betis, ataupun suhu kulit pada orang dengan klaudikasio intermiten. Kesimpulannya, penggunaan *beta-blockers* dapat diberikan dengan aman pada pasien dengan penyakit arteri perifer, dalam kasus klaudikasio intermiten yang berat dapat diberikan obat-obatan dengan aktivitas vasodilatasi seperti carvedilol dan nebivolol [14].

## **PENGUNAAN $\beta$ -BLOCKER PADA KONDISI LAINNYA**

### **Usia**

Terdapat perubahan yang penting dicatat dengan bertambahnya usia. Perbandingan antara usia di kuartal termuda dengan pasien yang lebih tua, lebih sering terjadi pada pasien perempuan di usia yang lebih tua dan lebih sering dengan etologi iskemik, tingginya *left ventricular ejection fraction*, tingginya tekanan darah sistolik, rendahnya denyut jantung, penurunan fungsi ginjal, dan beberapa pengobatan digoxin. Faktor-faktor tersebut mempengaruhi prognosis gagal jantung dengan cara yang berbeda. Usia merupakan predictor prognosis yang paling kuat tetapi bukan merupakan prediktor respon terhadap pengobatan. Tekanan darah sistolik yang lebih tinggi, *left ventricular ejection fraction* yang tinggi, dan rendahnya denyut jantung yang lebih rendah pada pasien yang lebih tua, menjadi prediktor prognosis yang lebih baik, sedangkan gangguan ginjal kronis dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Dari hasil meta analisis menunjukkan manfaat yang jelas pemberian *beta-blockers* pada semua umur [16].

Meskipun banyak bukti perbaikan klinis, penggunaan dan dosis beta blocker pada pasien usia lanjut dengan gagal jantung kronis seringkali kurang optimal. Penggunaan

betablocker yang kurang pada orang tua mungkin mencerminkan intoleransi yang sebenarnya pada pasien yang lebih tua dengan komorbiditas dan dengan peningkatan risiko efek samping. Pasien lanjut usia memiliki risiko lebih tinggi mengalami efek samping beta blocker terutama hipotensi, bradikardia, dan penyakit terkait sistem pernafasan. Betablocker yang berbeda mungkin memiliki efek samping yang berbeda karena sifat farmakologis yang berbeda. Tolerabilitas tertinggi pada pasien gagal jantung lanjut usia adalah nebivolol [17].

### **Hipertiroid**

Penggunaan beta-*blockers* pada pasien hipertiroid, bekerja dalam menghambat konversi T3 (triiodotironin) menjadi T4 (tiroksin) sehingga dapat mengontrol takikardi dan tremor. Jenis beta-*blockers* yang dapat digunakan yaitu propranolol, atenolol, bisoprolol. Propranolol bekerja cepat dan dapat menurunkan frekuensi denyut jantung. Bisoprolol sangat menguntungkan pada kasus gagal jantung dengan AF karena berhubungan dengan *remodelling* jantung pada ventrikel kiri dan terdapat peningkatan *left ventricle ejection fraction* (LVEF) [3].

Menurut Reddy dkk, Atrial fibrilasi merupakan prediktor berkembangnya hipertiroidisme disebabkan oleh pembentukan autoantibodi terhadap reseptor  $\beta_1$ -adrenergik dan M2-muskarinik telah diketahui terjadi pada hipertiroidisme dan dapat memicu atrial fibrilasi sebelum disfungsi tiroid. Kerentanan genetik terhadap atrial fibrilasi dapat dikaitkan dengan hipertiroidisme [18]. Propranolol dalam dosis tinggi (di atas 160 mg/hari) juga secara perlahan menurunkan konsentrasi triiodotironin (T3) serum sebanyak 30 persen, melalui penghambatan 5'-monodeiodinase yang mengubah tiroksin (T4) menjadi (T3). Propranolol sangat larut dalam lemak, memungkinkannya menjadi cukup terkonsentrasi di jaringan untuk menghambat aktivitas monodeiodinase. Efek propranolol

ini lambat, terjadi selama 7 sampai 10 hari, dan berkontribusi kecil terhadap efek terapeutik obat. Atenolol, alprenolol, dan metoprolol sama menyebabkan pengurangan minimal konsentrasi T3 serum, sedangkan sotalol dan nadolol tidak. Terlepas dari keuntungan teoritis propranolol dan obat-obatan terkait, efek kecil dan onset lambat sangat membatasi kegunaannya untuk mengurangi konsentrasi serum T3 [19].

Pedoman gagal jantung oleh *American College of Cardiology* dan *American Heart Association* mendukung pelaksanaan tes fungsi tiroid pada pasien dengan gagal jantung untuk menentukan apakah disfungsi tiroid mungkin menjadi kontributor utama gagal jantung. Pada pasien dengan keadaan hipertiroid, pentingnya diagnosis yang cepat dan pengobatan disfungsi jantung sangat penting. Obat anti tiroid sering diindikasikan untuk pengelolaan fungsi tiroid, namun mungkin diperlukan beberapa minggu untuk menginduksi keadaan eutiroid. Pengobatan definitif dengan ablasi yodium radioaktif atau tiroidektomi juga dapat dipertimbangkan untuk memulihkan fungsi jantung dengan cepat. Beberapa penelitian telah memvalidasi pembalikan kelainan ekokardiografi pada pasien ini, setelah keadaan eutiroid telah ditetapkan. Pengobatan tambahan mungkin termasuk blokade beta-adrenergik untuk mengurangi denyut jantung, dan diuretik untuk memperbaiki gejala kongestif [20].

### **Sirosis Hepatik**

Pada kasus sirosis, beta blocker non selektif semakin banyak digunakan karena memiliki efek pengurangan tekanan portal yang lebih besar daripada propranolol dan aman pada pasien dengan sirosis kompensasi dan dekompensasi. Beta blocker non selektif digunakan untuk pencegahan dekompensasi (asites) pada sirosis kompensasi dan pencegahan kematian dan transplantasi hati pada sirosis dekompensasi. Dosis harus diturunkan secara hati-hati, dengan pengurangan atau penghentian sementara pada pasien yang mengalami



tanda-tanda penurunan perfusi organ atau hipotensi yang signifikan. Inisiasi ulang dan titrasi beta blocker non selektif harus dilakukan setelah kejadian akut teratasi.[21] Beta-blocker nonselektif memiliki 2 efek terapi yaitu untuk menghentikan peningkatan denyut jantung dan yang lainnya adalah untuk menurunkan aliran darah melalui pembuluh splanknik untuk meredakan hipertensi vena portal [22].

## **KESIMPULAN**

Beta-blockers merupakan terapi yang sangat penting dan direkomendasikan untuk pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang (HFrEF) karena kemampuannya dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas secara signifikan. Namun, keberhasilan pengobatan ini sangat bergantung pada keberadaan komorbiditas, baik kardiovaskular maupun non-kardiovaskular, yang dapat memengaruhi respons pasien terhadap terapi. Tinjauan ini menegaskan bahwa pendekatan pengobatan harus disesuaikan dengan profil kesehatan pasien secara keseluruhan. Oleh karena itu, beta-blockers tidak boleh hanya dilihat sebagai terapi standar, tetapi sebagai komponen dari rencana pengobatan yang lebih komprehensif.

Dampak positif beta-blockers pada HFrEF terutama berasal dari kemampuannya untuk menghambat aktivasi berlebihan sistem saraf simpatis. Dengan demikian, beta-blockers efektif dalam menurunkan denyut jantung, tekanan darah, dan beban kerja jantung, sehingga mengurangi stres pada miokardium yang sudah lemah. Lebih dari itu, pada tingkat seluler, beta-blockers juga berperan dalam mencegah proses remodeling ventrikel yang progresif, yang sering kali memperburuk kondisi gagal jantung. Pengelolaan komorbiditas secara bersamaan sangat krusial, karena kondisi seperti diabetes atau penyakit paru dapat memengaruhi metabolisme obat, meningkatkan risiko efek samping, atau menghambat pemberian dosis optimal yang diperlukan untuk mencapai manfaat klinis maksimal.

Penelitian selanjutnya harus berfokus pada studi klinis prospektif yang dirancang khusus untuk mengeksplorasi dosis optimal dan jenis beta-blockers yang paling sesuai untuk pasien HFrEF dengan komorbiditas spesifik, seperti penyakit ginjal kronis, diabetes, atau penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Penting untuk menilai efektivitas, keamanan, dan tolerabilitas beta-blockers pada populasi pasien yang lebih kompleks ini. Selain itu, diperlukan penelitian untuk mengidentifikasi biomarker yang dapat memprediksi respons individu terhadap terapi, memungkinkan dokter untuk mempersonalisasi pengobatan. Hal ini akan membantu mengurangi risiko efek samping dan memaksimalkan manfaat pengobatan.

Visi jangka panjangnya adalah untuk mengembangkan panduan klinis yang lebih terperinci yang tidak hanya merekomendasikan beta-blockers secara umum, tetapi juga menyediakan algoritma pengambilan keputusan yang spesifik berdasarkan profil komorbiditas pasien. Ini akan memungkinkan para klinisi untuk mengoptimalkan terapi dan memberikan perawatan yang lebih aman dan efektif, pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup dan memperpanjang harapan hidup pasien dengan gagal jantung yang kompleks. Dengan demikian, kita dapat beralih dari pendekatan "satu ukuran cocok untuk semua" menuju perawatan yang berfokus pada pasien dan disesuaikan secara individual.

### **Daftar Pustaka**

- [1] Laksono S. Seri Kardiologi Praktis Gagal Jantung: Bintang Pustaka. Bintang Pustaka Madani; 2021.
- [2] Rampengan SH. Peran Terkini Beta Bloker pada Pengobatan Kardiovaskular. Universitas Indonesia Publishing; 2014.

- [3] Sari OM, Cahaya N, Susilo YH. Studi Penggunaan Obat Golongan Beta-Blocker Pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Ansari Saleh Banjarmasin. *Jurnal Farmasi Udayana* 2020;9:123.
- [4] Stolfo D, Uijl A, Benson L, Schrage B, Fudim M, Asselbergs FW, et al. Association between beta-blocker use and mortality/morbidity in older patients with heart failure with reduced ejection fraction. A propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:103–12.
- [5] Laksono S, Pratama AP, Halomoan R, Andra CA. A Short Review of New Drugs for Heart Failure: Omecamtiv Mecarbil and Vericiguat. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2022;12:206–9. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i2-S.5432>.
- [6] Liver EA for TS of the. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–60.
- [7] Dhillon J. Tantangan Diagnostik dan Penanganan PPOK yang Tumpang Tindih dengan Gagal Jantung. *Cermin Dunia Kedokteran* 2016;43:713–6.
- [8] Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *European Respiratory Journal* 2016;48:880–8.
- [9] Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus—a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev* 2018;23:303–23.
- [10] Bell DSH, Goncalves E. Heart failure in the patient with diabetes: Epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1277–90.
- [11] Laksono S, Nurapipah P, Nurushofa Z, Rininta R. Role of Primary Care in Management of Heart Failure Preserved Ejection Fraction (HFpEF): A Literature Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2022;12:221–4. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i3-S.5508>.
- [12] Indonesia PDSK. Panduan Praktik Klinis dan Clinical Pathway Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah (Edisi Pertama). Jakarta: PERKI 2016:38–42.

- [13] Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy. *JACC Heart Fail* 2017;5:99–106.
- [14] Masarone D, Martucci ML, Errigo V, Pacileo G. The use of  $\beta$ -blockers in heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:101.
- [15] Manolis A, Doumas M, Ferri C, Mancina G. Erectile dysfunction and adherence to antihypertensive therapy: focus on  $\beta$ -blockers. *Eur J Intern Med* 2020;81:1–6.
- [16] Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of  $\beta$  blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *Bmj* 2016;353.
- [17] Málek F. Reaching betablockers target dose in elderly patients with chronic heart failure. *Cor Vasa* 2014;56:e37–41.
- [18] Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: a literature review. *Indian Heart J* 2017;69:545–50.
- [19] Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, et al. Short-term effects of  $\beta$ -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Internal Medicine* 2012;51:2285–90.
- [20] Khan R, Sikanderkhal S, Gui J, Adeniyi A-R, O'Dell K, Erickson M, et al. Thyroid and cardiovascular disease: a focused review on the impact of hyperthyroidism in heart failure. *Cardiol Res* 2020;11:68.
- [21] Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: evidence-based indications and limitations. *JHEP Reports* 2020;2:100063.
- [22] Wu VC, Chen S, Ting P, Chang C, Wu M, Lin M, et al. Selection of  $\beta$ -Blocker in Patients With Cirrhosis and Acute Myocardial Infarction: A 13-Year Nationwide Population-Based Study in Asia. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008982.