



Peranan Inotropik dan Vasopresor dalam Terapi Syok Kardiogenik

Agung Rizka Pratama,¹ Muhammad Fadil²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah,

²Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

ABSTRAK

Syok kardiogenik merupakan keadaan darurat medis yang mengancam jiwa dengan terjadinya hipoperfusi jaringan akibat berkurangnya curah jantung. Penyebab utama syok kardiogenik, yaitu infark miokard akut dengan angka mortalitas mencapai 50%. Inotropik dan vasopresor telah menjadi landasan untuk stabilisasi gangguan hemodinamik dan curah jantung pada syok kardiogenik. Beberapa penelitian dan rekomendasi terbaru mengajukan dobutamin sebagai agen inotropik dan norepinefrin dibandingkan dopamin sebagai vasopresor lini pertama untuk tatalaksana syok kardiogenik.

Kata kunci: Inotropik, syok kardiogenik, vasopresor

ABSTRACT

Cardiogenic shock is a life-threatening medical emergency because of tissue hypoperfusion due to reduced cardiac output. The main cause of cardiogenic shock is acute myocardial infarction with mortality rate reaching 50%. Inotropics and vasopressors have been the basis for stabilization of hemodynamic instability and cardiac output in cardiogenic shock. Recent studies and recommendations recommend that dobutamine and norepinephrine is preferred over dopamine as a first-line vasopressor for patients with cardiogenic shock. **Agung Rizka Pratama, Muhammad Fadil. The Role of Inotropics and Vasopressors in the Management of Cardiogenic Shock**

Keywords: Cardiogenic shock, inotropics, vasopresor

PENDAHULUAN

Syok kardiogenik adalah keadaan rendahnya curah jantung yang dapat mengancam jiwa akibat hipoperfusi organ akhir dan hipoksia.¹ Sekitar 40.000-50.000 pasien syok kardiogenik per tahun dirawat di Amerika Serikat dan sekitar 60.000-70.000 dirawat di Eropa.^{1,2} Kejadian infark miokard akut (IMA) dengan disfungsi ventrikel kiri merupakan penyebab syok kardiogenik yang paling sering.^{3,4} Hampir 80% IMA mengalami komplikasi syok kardiogenik dengan tingkat kematian 40-50%.⁵

Syok kardiogenik merupakan akibat dari kerusakan jantung berat. Resusitasi cairan, inotropik dan vasopresor, dan *mechanical circulatory support* (MCS) telah digunakan untuk menstabilkan kondisi hemodinamik yang sangat berat.⁴ Namun, dukungan sirkulasi mekanik yang paling umum digunakan, yaitu *intra-aortic balloon pump* (IABP), tidak terbukti bermanfaat.⁴ Inotropik dan vasopresor memiliki peranan penting dalam mendukung kondisi hemodinamik pada syok kardiogenik, penelitian terkini telah merekomendasikan penggunaan vasokonstriktor sebagai pilihan

farmakologis lini pertama untuk kasus syok kardiogenik.^{6,7} Inotropik dan vasopresor digunakan pada sekitar 90% pasien dengan syok kardiogenik.⁸

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi Syok Kardiogenik

Syok kardiogenik didefinisikan sebagai keadaan darurat medis dengan terjadinya hipoperfusi jaringan akibat berkurangnya curah jantung.⁹ Kriteria syok kardiogenik adalah jika ditemukan (i) tekanan darah sistolik (TDS) <90 mmHg selama >30 menit atau

Tabel 1. Definisi syok kardiogenik pada penelitian klinis dan pedoman Eropa

SHOCK ¹⁰	IABP-SHOCK II ⁴	ESC GUIDELINES ¹¹
TDS <90mmHg selama ≥30 menit atau membutuhkan terapi untuk mempertahankan TDS ≥90 mmHg dan hipoperfusi jaringan (keluaran urin < 30 mL/jam atau akral dingin dan laju nadi > 60 kali/menit) Kriteria hemodinamik: a. CI ≤ 2,2 L/mnt/m ² dan b. PCWP ≥15 mmHg	I. TDS <90 mmHg selama ≥30 menit II. Tanda klinis kongesti paru dan III. Gangguan perfusi jaringan dengan ditemukan setidaknya satu kriteria berikut : a. Perubahan status mental b. Ekstremitas dan akral dingin/lembap c. Pengeluaran urin < 30 mL/jam d. Laktat > 2,0 mmol/L	TDS <90 mmHg dengan volume adekuat dan tanda-tanda hipoperfusi klinis atau laboratorium: a. Hipoperfusi secara klinis : Ekstremitas dingin, oliguria, gelisah, pusing, dan tekanan nadi sempit. b. Hipoperfusi secara laboratorium: Asidosis metabolik, Peningkatan laktat, Peningkatan kreatinin

Alamat Korespondensi email: doktortama@yahoo.com



mempertuhkan vasopresor untuk mencapai tekanan darah ≥ 90 mmHg; (ii) kongesti paru atau peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri; (iii) tanda-tanda gangguan perfusi organ dengan setidaknya satu dari kriteria berikut: (a) perubahan status mental; (B) akral dingin; (c) oliguria; (D) peningkatan serum laktat.⁹

Diagnosis syok kardiogenik biasanya berdasarkan kriteria klinis yang mudah dinilai tanpa pemeriksaan hemodinamik lanjutan meskipun sebelumnya telah direkomendasikan untuk menilai indeks jantung dan *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP).⁹ Beberapa definisi syok kardiogenik dalam pedoman dan uji acak terkontrol besar di Eropa dapat dilihat pada Tabel 1.

Disfungsi ventrikel setelah infark miokard akut (IMA) menjadi penyebab paling sering syok kardiogenik; pada lebih dari 80% kasus.⁹ Beberapa komplikasi mekanik IMA lebih jarang yang dapat menyebabkan syok kardiogenik adalah *ventricular septal rupture* (VSR) (4%), *free wall rupture* (2%), dan regurgitasi mitral akut yang berat (7%).¹⁰ Syok kardiogenik yang tidak berhubungan dengan infark dapat disebabkan oleh berbagai penyakit seperti gagal jantung, penyakit katup jantung, miokarditis akut, atau sindrom Takotsubo.⁹

Tatalaksana Syok Kardiogenik

Secara umum, pasien syok kardiogenik sebaiknya dirawat di pusat perawatan tersier yang dapat menangani pasien khusus syok

kardiogenik. Tatalaksana didasarkan pada etiologi syok kardiogenik, seperti kegagalan ventrikel kiri dan kanan serta komplikasi mekanis sebagai penyebab, perawatan di laboratorium kateterisasi atau ruang operasi, *intensive care unit* (ICU) dan kemungkinan penggunaan *mechanical circulatory support*.⁸

1. Revaskularisasi

Berdasarkan studi SHOCK, revaskularisasi segera adalah strategi perawatan terpenting syok kardiogenik pada pasien infark miokard akut, dan ditemukan penurunan angka kematian yang signifikan pada *follow-up* setelah 6 bulan, 1, dan 6 tahun. Pada studi SHOCK juga didapatkan bahwa pasien yang berhasil menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI) memiliki angka kematian sebesar 35%, lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak berhasil, yaitu sebesar 80%.¹⁰ Tatalaksana revaskularisasi segera pada syok kardiogenik menghasilkan penurunan signifikan angka kematian dari sebelumnya 70-80% menjadi 40-50%.² Hasil ini mendukung rekomendasi kelas 1B revaskularisasi segera pasien syok kardiogenik pada dengan infark miokard akut baik secara PCI atau *coronary artery bypass grafting* (CABG) pada pedoman *European Society of Cardiology* (ESC)¹¹ dan pedoman *American College of Cardiology* (ACC).¹²

2. Tatalaksana Intensive Care Unit

Pasien syok kardiogenik memerlukan stabilisasi hemodinamik awal dengan ekspansi volume, inotropik, vasopresor dengan pencegahan

atau pengobatan disfungsi sistem multiorgan. Pemberian cairan dalam syok kardiogenik terutama didasarkan pada pertimbangan patofisiologi; saat ini cairan sebagai terapi lini pertama kecuali terdapat tanda-tanda kelebihan cairan yang jelas (rekomendasi kelas 1C).⁸

Farmakoterapi bertujuan untuk meningkatkan perfusi organ dengan meningkatkan curah jantung dan tekanan darah melalui penggunaan inotropik dan vasopresor pada hampir 90% pasien syok kardiogenik.⁹ Agen inotropik intravena atau vasopresor biasanya diperlukan untuk mempertahankan TDS >90 mmHg, untuk meningkatkan curah jantung dan meningkatkan perfusi organ vital.⁹ Dobutamin adalah terapi awal untuk pasien dengan curah jantung rendah, norepinefrin mungkin lebih aman dan lebih efektif daripada dopamin pada pasien syok kardiogenik dan hipotensi berat.¹¹ Levomisen dapat menjadi alternatif, terutama pada pasien yang menggunakan penyekat beta kronis, karena efek inotropiknya tidak tergantung pada stimulasi beta-adrenergik.¹¹

3. Mechanical Circulatory Support (MCS)

Selama dua dekade terakhir terjadi peningkatan penggunaan berbagai perangkat dukungan sirkulasi mekanik yang dapat membantu meningkatkan hemodinamik.¹³ Namun, dukungan sirkulasi mekanik yang paling umum digunakan IABP tidak terbukti bermanfaat dalam sebuah studi *Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II* (IABP-

Tabel 2. Obat-obatan inotropik dan vasopresor pada syok kardiogenik.¹⁸⁻²⁰

Obat	Indikasi klinis	Receptor Binding				Waktu Paruh	Dosis
		α_1	β_1	β_2	D		
Dobutamin	Penurunan curah jantung (gagal jantung dekompensasi, syok kardiogenik, sepsis menyebabkan disfungsi miokard) bradikardi dengan gejala yang tidak respons terhadap atropin	+	+++++	++	N/A	2-3 mnt	2.0 to 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$ (maks 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$)
Dopamin	Syok kardiogenik/vasodilator, gagal jantung, bradikardi dengan gejala yang tidak respons terhadap atropin	+++	++++	++	+++++	2 mnt	2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$ 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$ (inotropik) >10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$ (vasopresor)
Epinefrin	Syok kardiogenik/vasodilator, henti jantung, bronkospasme/anafilaktik, bradikardi dengan atau blok jantung gejala yang tidak respons terhadap atropin	+++++	++++	+++	N/A	2 mnt	Infusion: 0.01-0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$ Bolus: 1 mg IV setiap 3-5 menit (maks 0.2 mg/kg) IM: (1:1000):0.1 to 0.5 mg (maks 1 mg)
Norepinefrin	Syok kardiogenik/vasodilator	+++++	+++	++	N/A	2-2.5 mnt	0.01 to 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$
Milrinon	Penurunan curah jantung (gagal jantung dekompensasi, setelah kardiotoromi)	N/A				2 jam	Bolus: 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 to 30 menit) Infusion: 0.0375 to 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$
Levosimendan	Gagal jantung dekompensasi	N/A				1 jam (sampai 80 jam)	Bolus: 12 to 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 menit) Infusion: 0.05 to 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mnt}$
Vasopressin	Syok vasodilator/kardiogenik	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reseptor V1 (<i>vascular smooth muscle</i>) ■ Reseptor V2 (<i>renal collecting duct system</i>) 				10-20 mnt	Infusion: 0.01 to 0.1 U/mnt Bolus: 40-IV bolus



SHOCK II),¹⁴ termasuk penggunaan perangkat dukungan sirkulasi lain selain IABP yang dibuktikan belum meningkatkan prognosis pasien pada syok kardiogenik. Penggunaan IABP tidak bermanfaat, termasuk dalam stabilisasi hemodinamik, lama rawat di unit perawatan intensif, kebutuhan inotropik, ataupun risiko kematian.⁴ Penelitian IABP-SHOCK II pada 600 pasien IMA dengan syok

kardiogenik dan revaskularisasi segera dengan atau tanpa IABP. Tidak ada perbedaan hasil *primary endpoint* 30 hari angka kematian antara kedua kelompok perlakuan. Tindak lanjut 6 tahun IABP-SHOCK II mengkonfirmasi angka kematian masih sangat tinggi; dua pertiga pasien syok kardiogenik meninggal meskipun dilakukan pengobatan kontemporer dengan revaskularisasi.¹⁴ Berdasarkan uji

IABP-SHOCK II, penggunaan MCS pasif tidak direkomendasikan secara rutin, pada pedoman ESC, kelas rekomendasinya turun dari kelas I ke kelas III B.¹¹

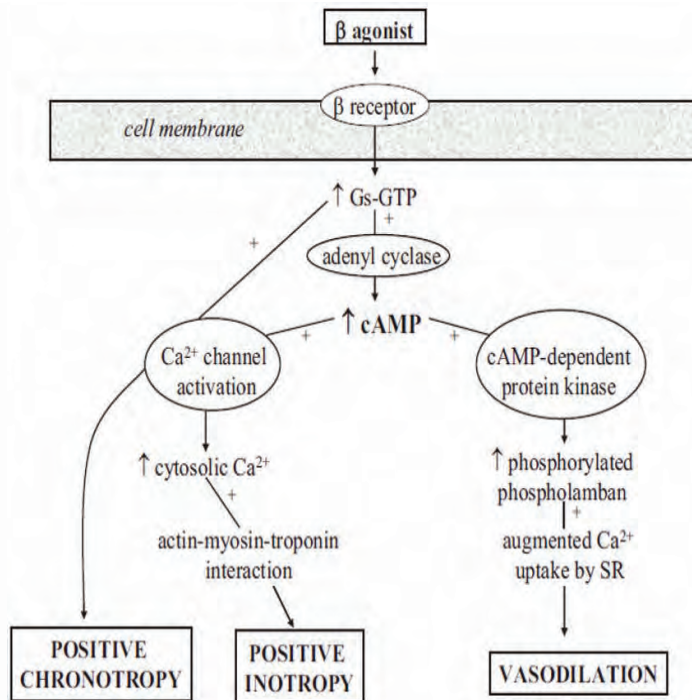
Pada penelitian IMPella versus IMPRESS, uji coba acak pasien syok kardiogenik pasca-AMI dengan dukungan sirkulasi mekanik hemodinamik menggunakan Impella CP atau IABP. Pada 30 hari tindak lanjut, angka kematian serupa (masing-masing 50% vs 46% untuk pasien yang menerima dukungan dengan Impella CP atau IABP; $p = 0,92$), dengan angka kejadian perdarahan lebih banyak pada pasien yang menggunakan Impella CP.¹⁵ Dalam meta-analisis, penggunaan Tandemheart atau Impella tidak dikaitkan dengan peningkatan angka kelangsungan hidup pasien syok kardiogenik.¹⁶

Peranan Inotropik dan Vasopresor Pada Syok Kardiogenik

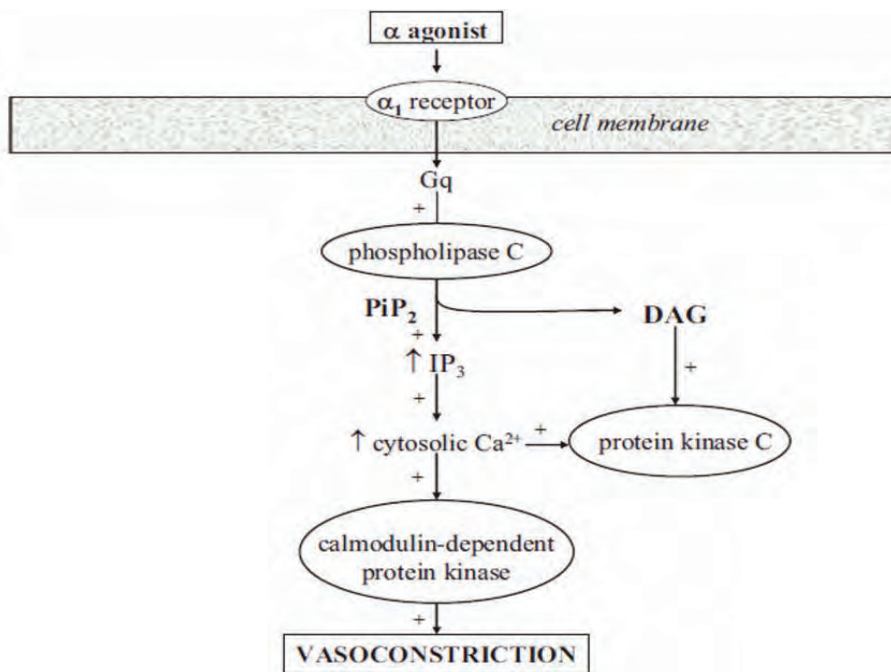
Inotropik dan vasopresor adalah obat-obatan yang digunakan pada pasien syok yang berguna sebagai vasokonstriksi atau meningkatkan kontraktilitas jantung. Katekolamin menunjukkan efeknya melalui stimulasi reseptor α_1 , β_1 , β_2 , dan dopaminergik (D1 dan D2).¹⁷ Inotropik meningkatkan kontraktilitas jantung melalui peningkatan sinyal reseptor β_1 atau β_2 yang dapat meningkatkan curah jantung dan *stroke volume*, membantu menjaga *mean arterial pressure* (MAP) dan perfusi tubuh. Vasopresor meningkatkan vasokonstriksi, bekerja meningkatkan *systemic vascular resistance* (SVR). Peningkatan SVR melalui vasokonstriksi arteriolar dengan peningkatan sinyal reseptor α_1 , menyebabkan peningkatan MAP dan peningkatan perfusi ke organ. Vasopresor yang paling sering digunakan adalah norepinefrin dan dopamin.¹⁷

1. Efek Inotropik dan Vasopresor

Penelitian terbaru telah mengungkap kompleksitas genetik reseptor yang cukup besar.¹⁹ Katekolamin menstimulus sistem kardiovaskular melalui reseptor α_1 , β_1 , β_2 , dan reseptor dopaminergik. Stimulasi reseptor β_1 -adrenergik menghasilkan peningkatan kontraktilitas miokard melalui mediasi Ca^{2+} pada pengikatan kompleks *actin-myosin* dengan troponin C dan meningkat secara terus-menerus melalui aktivasi saluran Ca^{2+} . Stimulasi reseptor β_2 -adrenergik sel-sel otot polos melalui mekanisme intraseluler



Gambar 1. Skema kerja β -adrenergik.¹⁹



Gambar 2. Skema kerja α -adrenergik.¹⁹



yang berbeda menghasilkan peningkatan penyerapan Ca^{2+} oleh retikulum sarkoplasma dan vasodilatasi (Gambar 1).¹⁹

Aktivasi reseptor α_1 -adrenergik sel otot polos pembuluh darah arteri akan menghasilkan kontraksi otot polos dan peningkatan resistensi pembuluh darah sistemik, sedangkan stimulasi reseptor dopaminergik D1 dan D2 di pembuluh darah ginjal dan splanknik akan menghasilkan vasodilatasi di ginjal dan mesenterika melalui aktivasi kompleks sistem kedua *messenger*¹⁹ menyebabkan efek *phenylephrine* α_1 yang ditandai dengan vasokonstriksi dan efek isoproterenol β yang ditandai dengan peningkatan kontraktilitas dan denyut jantung. Respons kardiovaskular secara spesifik selanjutnya akan dimodifikasi oleh perubahan otonom refleksif setelah kondisi perubahan tekanan darah akut, yang memengaruhi laju jantung, resistensi pembuluh darah sistemik, dan parameter hemodinamik lainnya. Afinitas relatif ikatan inotropik dan vasopresor masing-masing individu dengan reseptor adrenergik dapat berubah sesuai kondisi pasien yang mengalami hipoksia atau asidosis, hal ini dapat mengurangi efek klinis.¹⁹

2. Agen Inotropik dan Vasopresor

a. Epinefrin

Epinefrin adalah simpatomimetik alami dengan aktivitas agonis adrenergik nonselektif. Epinefrin merupakan katekolamin endogen dengan afinitas tinggi, obat ini disintesis, disimpan, dan dilepaskan oleh sel-sel kromafin medula adrenal sebagai respons terhadap stres fisiologis. Ia berikatan dengan α_1 , β_1 (reseptor β dominan di jantung), dan β_2 (reseptor β dominan di paru dan pembuluh darah) reseptor. Epinefrin adalah agonis kuat α reseptor dan β_1 reseptor dengan aktivitas β_2 reseptor yang lebih kuat daripada norepinefrin. Epinefrin meningkatkan tekanan arteri rata-rata dengan meningkatkan curah jantung dan tonus pembuluh darah perifer, sehingga epinefrin digunakan pada kondisi syok anafilaktik serta henti jantung.^{18,20}

Epinefrin kira-kira 100 kali lipat lebih kuat sebagai inotropik daripada dobutamin atau dopamin, dan dosis epinefrin rendah 0,01 hingga 0,1 mcg/kg/menit digunakan untuk meningkatkan curah jantung dan atau laju nadi melalui stimulasi kuat reseptor β . Dosis epinefrin yang lebih tinggi (>0,1 μ g/kg/menit)

menghasilkan peningkatan vasokonstriksi yang dimediasi α reseptor, menjadikannya vasopresor kuat serta efek inotropik mirip dengan kombinasi norepinefrin plus dobutamin.²⁰

Efek β adrenergik lebih dominan pada dosis rendah (0,01-0,05 μ g/kg/menit), dan efek α_1 adrenergik lebih dominan pada dosis lebih tinggi. Tekanan arteri dan vena paru meningkat melalui vasokonstriksi paru langsung dan peningkatan aliran darah paru. Dosis epinefrin yang tinggi dan berkepanjangan dapat menyebabkan toksisitas jantung langsung melalui kerusakan dinding arteri koroner, menyebabkan nekrosis daerah yang berhubungan dengan kontraksi miokard, dan melalui stimulasi langsung apoptosis miosit.¹⁹

b. Norepinefrin

Norepinefrin adalah katekolamin endogen yang disintesis, disimpan, dan dilepaskan dari neuron simpatis. Neurotransmitter utama sistem saraf simpatis ini dilepaskan dari ujung saraf simpatis postganglionik dan mewakili 10% hingga 20% kandungan katekolamin medula adrenal. Norepinefrin memiliki sifat agonis α_1 -adrenergik dan β_1 -adrenergik kuat termasuk peningkatan kronotropik, inotropik tinggi, peningkatan vasokonstriksi perifer dengan aktivitas β_2 -adrenergik minimal. Efek hemodinamik norepinefrin didominasi oleh vasokonstriksi yang dimediasi oleh reseptor α_1 dan peningkatan resistensi vaskular sistemik, sedangkan aktivasi reseptor β_1 memberikan efek inotropik yang cukup untuk mempertahankan curah jantung.^{20,22}

Norepinefrin meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik terutama karena peningkatan resistensi vaskular sistemik. Curah jantung tidak meningkat karena peningkatan resistensi terhadap eaksi ventrikel. Denyut jantung tidak berubah atau sedikit menurun akibat kompensasi dari baroreseptor aktivitas vagal. Aliran darah renal, mesenterik, *splanchnic*, dan hepatic berkurang. Norepinefrin meningkatkan resistensi *pulmonary vascular resistance* (PVR), mungkin akibat vasokonstriksi aktivitas reseptor α_1 .²¹

Sebagai vasopresor, potensi norepinefrin sedikit lebih rendah daripada epinefrin, namun sekitar 100 kali lipat lebih kuat daripada dopamin, dan kira-kira 3 sampai 5 kali lebih

kuat daripada fenilefrin untuk meningkatkan MAP. Dosis norepinefrin > 0,5 hingga 1 μ g/kg/menit dianggap tinggi (Tabel 1), tetapi tidak ada dosis maksimum norepinefrin yang ditetapkan untuk syok refraktori. Norepinefrin adalah vasopresor lini pertama untuk semua bentuk syok dengan hipotensi berat, termasuk syok kardiogenik, syok tidak diketahui penyebabnya, serta syok vasodilator/septik.²⁰

Dosis infus norepinefrin dosis tinggi dapat menyebabkan iskemia mikrovaskular, terutama di ginjal, splanknik, dan perifer, efek ini akan bertambah berat pada pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer atau ginjal kronis. Selain itu, aritmia ventrikel dan nekrosis miokard langsung dapat terjadi tergantung dosis.²³

c. Dobutamin

Dobutamin adalah katekolamin sintetik dengan afinitas kuat pada reseptor β_1 dan β_2 , dengan rasio ikatan masing-masing sebesar 3: 1. Dobutamin merupakan inotropik poten yang bekerja pada miokardium dengan menstimulasi reseptor β_1 -adrenergik, meningkatkan kontraktilitas, dan pada otot polos, bekerja pada reseptor β_2 -adrenergik untuk menyebabkan vasodilatasi. menghasilkan peningkatan inotropi dan kronotropi (menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen miokard) dan penurunan sedang resistensi pembuluh darah perifer. Efek dobutamin pada dosis lebih tinggi (10-15 μ g/kg/menit) menimbulkan efek peningkatan tekanan darah. Dosis hingga 15 μ g/kg/menit meningkatkan kontraktilitas jantung tanpa memengaruhi resistensi perifer, mungkin akibat efek penyeimbang dari vasokonstriksi reseptor α_1 -adrenergik dan vasodilatasi reseptor β_2 -adrenergik. Efek vasokonstriksi makin meningkat pada dosis infus yang lebih tinggi.^{19,20}

Dobutamin menghasilkan peningkatan laju jantung tergantung dosis, dosis rendah (hingga 5 μ g/kg/menit) meningkatkan *stroke volume* melalui efek inotropik tanpa peningkatan laju jantung yang signifikan, dosis >10 μ g/kg/menit menghasilkan takikardia yang memburuk dengan peningkatan minimal curah jantung akibat *stroke volume* menurun dari penurunan waktu pengisian diastolik.²⁰

Dobutamin adalah inotrop yang lebih sering



digunakan untuk pasien akut tidak stabil seperti syok kardiogenik karena waktu paruh singkat dan *onset* cepat memungkinkan perbaikan segera pada curah jantung dan dapat dititrasi secara cepat. Pada pasien gagal jantung kongestif, efek utama dobutamin adalah peningkatan kontraktilitas miokard dan ejeksi ventrikel yang dimediasi oleh efek reseptor β_1 -adrenergik. Berbeda dengan epinefrin atau dopamin, dobutamin umumnya menurunkan resistensi vaskular sistemik dengan kombinasi vasodilatasi langsung dan penurunan refleks tonus vaskular simpatis. Ini mungkin diimbangi dengan peningkatan curah jantung, menyebabkan tidak ada perubahan atau penurunan tekanan arteri rata-rata. Dobutamin umumnya mengurangi tekanan pengisian jantung dan resistensi pembuluh darah paru.¹

d. Dopamin

Dopamin adalah katekolamin alami yang menstimulasi reseptor β_1 -dan α_1 -adrenergik, serta reseptor D-dopamin vaskular. Pada konsentrasi plasma rendah, dopamin bertindak terutama pada reseptor D_1 pembuluh darah ginjal serta mesenterika, menghasilkan vasodilatasi akibat hasil peningkatan laju filtrasi glomerulus, aliran darah ginjal, ekskresi Na^+ , dan keluaran urin. Dosis rendah juga dapat menurunkan SVR. Dosis lebih tinggi secara langsung merangsang reseptor β_1 dan meningkatkan pelepasan norepinefrin dari terminal saraf simpatis untuk meningkatkan kontraktilitas miokard, denyut jantung, tekanan darah sistolik, dan tekanan nadi. Tekanan darah diastolik menimbulkan efek minimal, namun resistensi pembuluh darah paru dapat meningkat. Pada dosis tinggi, stimulasi reseptor α_1 -adrenergik lebih mendominasi, menghasilkan vasokonstriksi perifer umum. Secara umum dosis 0,5 hingga 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ merangsang terutama reseptor D_1 -Dopamin, 3 hingga 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ merangsang terutama reseptor β_1 , sehingga memiliki efek inotropik dan kronotropik dengan meningkatkan MAP, laju jantung, *stroke volume*, serta curah jantung, dan dosis lebih besar dari 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ terutama akan merangsang reseptor α -adrenergik menyebabkan vasokonstriksi dan meningkatkan MAP dengan makin meningkatkan SVR. Namun, efek hemodinamik dopamin sulit diprediksi secara klinis berdasarkan pedoman dosis empiris ini.^{18,21}

Dopamin dosis ginjal sering digunakan dengan pemberian infus dopamin dosis rendah (1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$) sebagai pengobatan atau pencegahan gagal ginjal akut dengan tujuan stimulasi selektif reseptor D_1 . Hal ini menyesatkan dan merupakan konsep usang, efek dopamin bahkan dalam dosis rendah tidak terbatas pada ginjal saja. Meskipun dosis rendah dopamin meningkatkan aliran darah ginjal, filtrasi glomerulus, dan keluaran urin, banyak penelitian seperti *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials* dan meta-analisis mengenai peran dopamin dosis ginjal telah gagal menurunkan insidens gagal ginjal.^{21,24,25}

e. Milrinon

Milrinon adalah *Phosphodiesterase III inhibition* (PDE3), dan karenanya merupakan *inodilator noncatecholamine* sintetik. Milrinon merupakan agen inotropik positif dan vasodilator perifer. Dengan menghambat PDE3, yang akan meningkatkan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), menyebabkan peningkatan pemasukan kalsium ke dalam miosit jantung yang pada akhirnya meningkatkan kontraktilitas miokard. Pada otot polos vaskular, peningkatan cAMP terutama meningkatkan pembuangan kalsium dari sel otot polos pembuluh darah, menyebabkan relaksasi dan vasodilatasi.²²

Milrinon tidak seperti agen katekolaminergik lainnya, milrinon tidak meningkatkan laju jantung, sehingga menguntungkan dengan tidak meningkatkan konsumsi oksigen miokard.¹⁸ Milrinon juga memiliki sifat lusitropik yang dapat meningkatkan fungsi diastolik.²² Berdasarkan rendahnya hasil uji coba *head-to-head*, tidak ada referensi untuk milrinon dibandingkan dobutamin pada sebagian besar pasien.²² Milrinon merupakan jenis obat inotropik yang lebih disukai pada pasien yang mengonsumsi obat penyekat β -adrenergik, karena tidak menggunakan reseptor β -adrenergik untuk mendorong kontraktilitas jantung, tidak seperti inotropik lain dobutamin dan dopamin.²² Milrinon, melalui peningkatan cAMP, dapat mengurangi tekanan arteri pulmonalis melalui mekanisme vasodilator dan, oleh karena itu, dapat meningkatkan fungsi ventrikel kanan.²²

Dalam studi *Outcomes of Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure* (OPTIME-CHF), tidak ada

peranan milrinon intravena sebagai tambahan terapi standar pasien rawat inap dengan eksaserbasi gagal jantung.²⁶ Sebagian besar studi klinis milrinon menggunakan dosis awal dan *maintenance* 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$, dosis awal yang lebih rendah lebih sering digunakan dalam praktik klinis. Waktu paruh milrinon dapat meningkat dari 2 - 3 jam menjadi hingga 4-6 jam pada pasien gagal ginjal, sehingga membutuhkan pengurangan dosis untuk nilai *creatinine clearance* <50 mL/menit dan mewaspadaai insufisiensi ginjal lebih lanjut akibat risiko akumulasi obat. Pada pasien hemodinamik stabil dengan gagal jantung dekompensasi, milrinon 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ meningkatkan angka hipotensi dan takiaritmia tanpa meningkatkan hasil klinis dibandingkan plasebo, dengan peningkatan risiko kematian pada pasien dengan kardiomiopati iskemik. Kombinasi milrinon dengan agonis reseptor β_1 -adrenergik langsung dapat secara aditif meningkatkan curah jantung pada pasien dengan fungsi jantung yang sangat terganggu.²⁰

f. Levosimendan

Levosimendan adalah obat sensitisasi kalsium yang banyak digunakan di Eropa tetapi belum disetujui di Amerika Serikat.²² Levosimendan meningkatkan sensitivitas troponin C terhadap kalsium intraseluler, sehingga meningkatkan inotropi dan lusitropi jantung.²² Levosimendan juga menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah dan vasodilatasi koroner dan perifer dengan cara membuka *adenosis triphosphate* (ATP) pada otot polos.²² Levosimendan juga memiliki beberapa aktivitas penghambat PDE-3. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penghambatan PDE-3 mungkin bertanggung jawab atas sebagian besar efeknya.^{22,23}

Levosimendan adalah inotrop terbar untuk pengobatan gagal jantung akut. Efek Levosimendan tergantung dosis dan efektif pada profil hemodinamik pasien gagal jantung, efek metabolik aktifnya dapat bertahan hingga lima hari setelah penghentian obat.¹⁸

Dalam sebuah studi *Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy II* (REVIVE II), kelompok levosimendan memiliki perbaikan gejala yang cepat dan pengurangan kadar peptida natriuretik jika levosimendan ditambahkan ke pengobatan standar, tetapi



dengan risiko kematian yang jauh lebih tinggi.²⁷ Studi *LEvosimendan in Acute heart Failure following myocardial infarction* (LEAF) menilai efikasi levosimendan dibandingkan dengan plasebo pada pasien yang menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI) primer setelah AMI yang memiliki komplikasi gagal jantung menunjukkan perbaikan kontraktilitas miokard, tetapi tidak ada penurunan angka mortalitas. Sembilan pasien dalam percobaan ini memiliki kondisi syok kardiogenik, tetapi tidak ada perbedaan signifikan dengan pasien lain.²⁸

g. Vasopresin

Vasopresin adalah hormon yang berikatan dengan reseptornya sendiri. Vasopresin bekerja pada reseptor otot polos V1 dan oksitosin. Pengikatan reseptor V1 menyebabkan vasokonstriksi karena kontraksi otot polos pembuluh darah, sementara stimulasi V2 meningkatkan reabsorpsi air bebas ginjal. Dalam keadaan sehat, vasopresin dilepaskan dari hipofisis posterior sebagai respons terhadap rangsangan osmotik, kemoreseptor, dan baroreseptor. Secara keseluruhan, stimulasi vasopresin cenderung menyebabkan vasokonstriksi, tetapi respons tergantung lokasi reseptor dan konsentrasi vasopresin di sekitarnya. Vasopresin memodulasi fungsi otonom melalui aktivasi reseptor V1 batang otak dan dapat memodulasi status endokrin akibat merangsang pelepasan hormon *adrenokortikotropik* melalui reseptor V3.²⁹ Triptikil vasopresin atau terlipresin merupakan *prodrug* yang secara perlahan terdegradasi oleh hati dan ginjal menjadi *lysine vasopressin*, memberikan durasi kerja yang lebih lama secara signifikan setelah pemberian bolus intravena dibandingkan jenis *arginine vasopressin* (aVP).²⁹ Terlipresin memiliki selektivitas yang lebih besar untuk reseptor V1 vaskular tetapi selektivitas lebih sedikit untuk reseptor V2 pada tubular ginjal.²⁹

Vasopresin menyebabkan lebih sedikit efek vasokonstriksi koroner dan serebral langsung daripada katekolamin, tergantung dosis dalam meningkatkan resistensi vaskular sistemik dan peningkatan refleksi tonus vagal. Peningkatan modulasi vasopressin pada sensitivitas pembuluh darah terhadap norepinefrin akan menambah efek vasopressor dari vasopressin.¹⁹ Agen ini juga dapat secara langsung memengaruhi mekanisme patogenesis vasodilatasi, melalui

penghambatan saluran kalium ATP yang diaktifkan, pelemahan produksi *nitric oxide*, dan pembalikan *downregulasi* reseptor adrenergik.¹⁹

Vasopresin diberikan secara infus intravena secara terus-menerus. Berdasarkan penelitian, dosis rekomendasi pada kondisi hipotensi adalah 0,01-0,04 unit/menit, di mana adanya peningkatan komplikasi jantung jika dosis di atas 0,04 unit/menit.³⁰

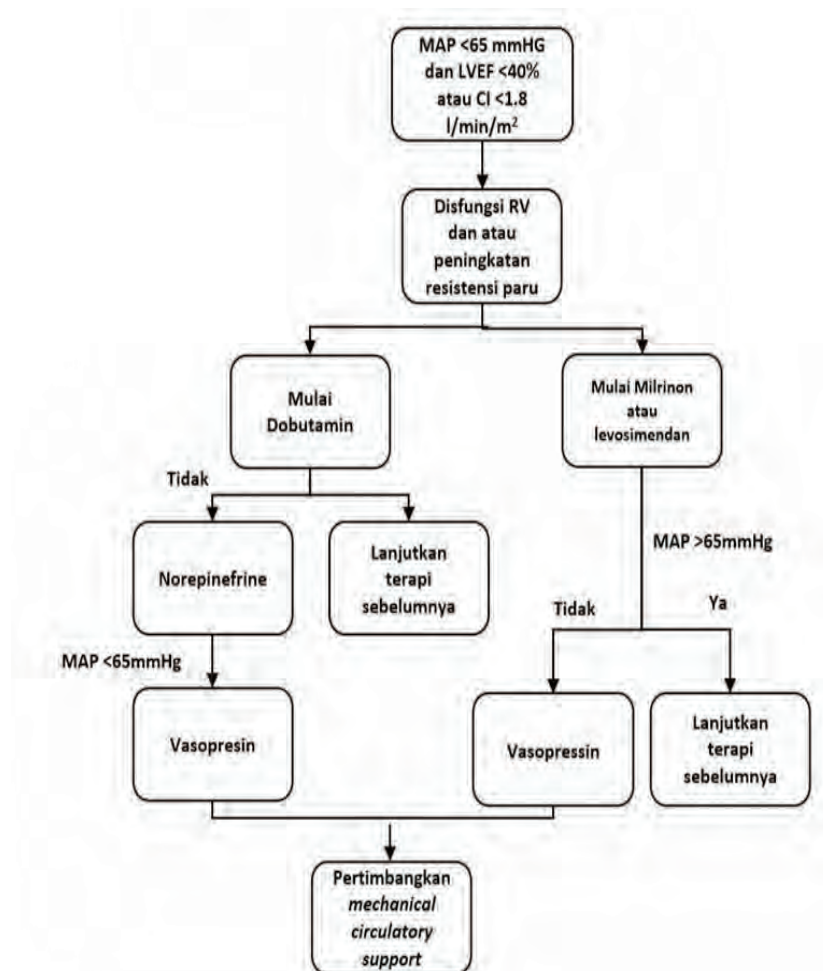
Pemilihan Agen Inotropik dan Vasopresor pada Syok Kardiogenik

Katekolamin digunakan pada 90% pasien syok kardiogenik.⁴ Tidak ada agen inotropik yang dilaporkan lebih unggul daripada plasebo, meskipun beberapa memiliki efek menguntungkan dibandingkan obat lain, mungkin sebagian karena dalam studi terkontrol plasebo, obat tersebut ditambahkan ke pengobatan standar, dan efek aditif inotropik tidak terbukti mengurangi

mortalitas pada gagal jantung lanjut.¹⁸

Konsensus dan rekomendasi para ahli mengusulkan penggunaan inotropik seperti dobutamin, dopamin, levosimendan, dan milrinon untuk pasien hipotensi (syok) (rekomendasi kelas IIb) dan vasopressor (norepinefrin) pada pasien yang sedang mendapat terapi inotropik untuk meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan perfusi organ vital (kelas IIb).³¹ Dalam pedoman Gagal Jantung *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACC/AHA), dukungan inotropik direkomendasikan (kelas I) untuk pasien syok kardiogenik, sedangkan penggunaan vasopresor tanpa kelas rekomendasi, dan tidak ada obat khusus yang lebih direkomendasikan baik dari golongan inotropik maupun vasopresor.³²

Dopamin menstimulasi reseptor dopaminergik yang menyebabkan peningkatan lebih



Gambar 3. Skema terapi pasien dengan syok kardiogenik.¹⁸



besar perfusi splanknik dan ginjal dan dapat membantu resolusi edema paru. Namun, stimulasi dopaminergik dapat memiliki efek imunologis yang membahayakan dengan mengubah fungsi hipotalamus dan pituitary, sehingga menyebabkan penurunan kadar hormon prolaktin dan pertumbuhan. Stimulasi beta adrenergik juga memiliki konsekuensi tidak diinginkan, yaitu peningkatan metabolisme seluler dan efek immunosupresif.⁹

Penggunaan norepinefrin mungkin bermanfaat dibandingkan dopamin, dan dapat menjadi obat pilihan pertama pada pasien hipotensi. Studi *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP-II trial)* membandingkan norepinefrin dengan dopamin sebagai agen lini pertama dalam mengobati pasien dengan syok etiologi berbeda. Penelitian ini diikuti oleh 1.679 pasien, 280 memiliki syok kardiogenik. Mortalitas serupa diamati pada kedua kelompok pengobatan, namun penggunaan dopamin dikaitkan dengan lebih banyak efek samping. Analisis subkelompok mengungkapkan norepinefrin menjadi sangat bermanfaat pada pasien syok kardiogenik.³³ Oleh karena itu, pedoman ESC untuk manajemen STEMI dengan komplikasi syok kardiogenik merekomendasikan norepinefrin

lebih banyak digunakan daripada dopamin jika tekanan darah rendah (Kelas IIb). Pada studi observasi kohort *multicenter* atas 1058 pasien syok yang diterapi dengan katekolamin, penggunaan dopamin merupakan faktor risiko independen kematian, sedangkan penggunaan dobutamin dan epinefrin tidak berkaitan dengan mortalitas.³⁴ Dalam studi prospektif lain evaluasi terapi pasien kardiogenik, kombinasi norepinefrin-dobutamin menghasilkan perbaikan hemodinamik yang sama dibandingkan kelompok norepinefrin saja. Namun, kelompok terapi kombinasi menunjukkan asidosis laktat lebih rendah, detak jantung lebih rendah, dan aritmia lebih sedikit.⁹

Percobaan 30 pasien syok kardiogenik bukan disebabkan sindrom koroner akut, membandingkan epinefrin dan kombinasi norepinefrin-dobutamin. Penilaian efikasi, yang diukur menggunakan tekanan darah, konsumsi oksigen, peningkatan fungsi ginjal, dan mortalitas hasilnya serupa pada kedua kelompok. Pasien yang diterapi epinefrin menunjukkan peningkatan sementara kadar laktat dan glukosa darah dan denyut jantung yang lebih tinggi; tiga pasien kelompok epinefrin menunjukkan takiaritmia, yang

tidak terjadi pada kelompok norepinefrin-dobutamin.³⁵

Studi acak yang membandingkan dua jenis vasopresor norepinefrin dan epinefrin menunjukkan efikasi hemodinamik yang sama, namun epinefrin berhubungan dengan denyut jantung lebih tinggi, dan peningkatan kejadian aritmia dan asidosis laktat. Oleh sebab itu, penggunaan norepinefrin lebih dipertimbangkan untuk digunakan sebagai terapi awal pada pasien-pasien dengan syok gangguan sirkulasi seperti syok kardiogenik atau syok sepsis.³⁶

SIMPULAN

Tatalaksana utama syok kardiogenik adalah mengatasi penyebab utamanya seperti revaskularisasi. Inotropik dan vasopresor digunakan sebagai terapi awal untuk membantustabilisasi hemodinamik atau hanya sebagai *bridging therapy*. Beberapa penelitian dan rekomendasi terbaru merekomendasikan norepinefrin dibandingkan dopamin; dan dobutamin terpilih sebagai agen inotropik dan vasopresor lini pertama untuk syok kardiogenik.

DAFTAR PUSTAKA

- Rathod KS, Koganti S, Iqbal MB, Jain AK, Kalra SS, Astroulakis Z, et al. Contemporary trends in cardiogenic shock: Incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(1):16-27.
- Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):618-26.
- van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(16):232-68.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1287-96.
- Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):760-73.
- Squara P, Hollenberg S, Payen D. Reconsidering vasopressors for cardiogenic shock: Everything should be made as simple as possible, but not simpler. *Chest*. 2019;156(2):392-401.
- Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: Current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117(5):686-97.
- Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: An update 2019. *Eur Heart J*. 2019;40(32):2671-83.
- Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1223-30.
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341(9):625-34.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(12):1082.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2205-41.
- Stretch R, Sauer CM, Yuh DD and Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support: incidence, outcomes, and cost analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1407-15.
- Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, et al. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial



- infarction: Long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II trial. *Circulation*. 2018;139:395–403.
15. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278-87.
 16. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38(47):3523-31.
 17. VanValkinburgh D, McGuigan JJ. *Inotropes and vasopressors*. StatPearls. Treasure Island (FL) 2019.
 18. Amado J, Gago P, Santos W, Mimoso J, de Jesus I. Cardiogenic shock: Inotropes and vasopressors. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(12):681-95.
 19. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: Review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118(10):1047-56.
 20. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20(3):249-60.
 21. Zimmerman J, Lee JP, Cahalan M. Vasopressors and inotropes [Internet]. 2019:520-34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323481106000259>
 22. Francis GS, Bartos JA, Adatya S. Inotropes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2069-78.
 23. Mayhew DJ, Palmer K. Inotropes. *Anaesth Intensive Care Med Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2015;16(10):508-12.
 24. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *ACP journal club*. 2005;143(2):42.
 25. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. 2000;356(9248):2139-43.
 26. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1541-7.
 27. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):103-11.
 28. Husebye T, Eritsland J, Muller C, Sandvik L, Arnesen H, Seljeflot I, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: A randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):565-72.
 29. Bangash MN, Kong M-L, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(7):2015-33.
 30. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Critical care (London, England)*. 2003;7(6):427-34.
 31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
 32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
 33. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
 34. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) Study. *Critical care medicine*. 2006;34(3):589-97.
 35. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med*. 2011;39(3):450-5.
 36. Albanese J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest*. 2004;126(2):534-9.