

ABSTRAK

Latar Belakang: Gagal jantung kronis adalah kondisi yang mempengaruhi lebih dari 55,5 juta orang di seluruh dunia dengan 50% kejadian rawat inap yang disebabkan oleh gagal jantung akut dengan penurunan fungsi ejeksi fraksi. Tolvaptan, antagonis reseptor V2 selektif, merupakan obat baru sebagai agen dekongestan dalam pengobatan gagal jantung fase awal dengan fokus mengurangi reabsorpsi di tubulus ginjal sehingga berpotensi menjadi alternatif yang lebih aman untuk gangguan fungsi ginjal yang lebih minimal. Meskipun memiliki mekanisme yang menjanjikan, efektivitas dan keamanan terapi tambahan tolvaptan dini pada pasien fase awal klinis gagal jantung akut pasien gagal jantung kronis belum banyak diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan tolvaptan sebagai terapi tambahan fase awal klinis gagal jantung akut pada pasien gagal jantung kronis yang mengalami penurunan fungsi ejeksi ventrikel kiri.

Metode: Uji klinis acak terkontrol dengan label tertutup dilakukan dari Maret 2023 hingga April 2025 di tiga pusat rujukan tersier di Indonesia yaitu RSUP Dr. Sardjito, RSJPD Harapan Kita, dan RSPAD Gatot Subroto. Kedua kelompok diberikan obat uji (tolvaptan/plasebo) dengan dosis 15 mg sekali sehari selama dua hari selain terapi standar sesuai *guideline-directed medical therapy*. Luaran primer yang dinilai adalah perubahan *Dyspnea Severity Score* (DSS) dan volume urin dalam 24 dan 48 jam. Luaran sekunder meliputi total penggunaan furosemid dalam 48 jam, perubahan berat badan dalam 48 jam, perubahan NT-proBNP dalam 48 jam, lama rawat inap, fungsi ginjal (kadar kreatinin), kadar elektrolit, angka kematian, dan kejadian efek samping. Seluruh analisis statistik dilakukan menggunakan uji parametrik atau non-parametrik yang sesuai, dengan penerapan prinsip *intention-to-treat*.

Hasil: Sebanyak 105 subjek dengan kasus gagal jantung akut pada gagal jantung kronis yang memiliki fraksi ejeksi rendah ($LVEF \leq 40\%$) diikutsertakan dan dibagi menjadi kelompok plasebo ($n=48$) dan kelompok tolvaptan ($n=57$). Hasil analisis menunjukkan bahwa karakteristik awal pada kedua kelompok subjek setara.

Dibandingkan dengan plasebo, kelompok tolvaptan memiliki perbaikan sesak napas yang lebih besar (RR: 1,27; 95% CI 1,03–1,56; $p=0,032$) serta produksi urin dalam 48 jam yang lebih besar secara signifikan (3471,4 vs 2339,1) dengan *adjusted geometric mean* (aGMR) 1,55 (1,25 – 1,94, $p<0,001$). Selain itu, dosis total furosemid lebih rendah pada kelompok tolvaptan dinyatakan dalam *Defined Daily Dose* (DDD) (7,0 (5,8 – 8,2) vs 9,3 (7,6 – 11,4), $p=0,027$), penurunan berat badan lebih besar (-4,8 vs -2,5 kg, $p=0,019$), dan lama rawat inap lebih singkat (4,9 (4,2 – 5,6) vs 6,4 (5,4 – 7,5), $p=0,014$). Tidak ada perbedaan bermakna terhadap penurunan nilai NT-proBNP pada kedua kelompok (aGMR: 0,88 (0,63 – 1,23), $p=0,361$). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada perubahan kadar natrium, kalium, dan kreatinin serum antara kedua kelompok. Angka kematian rawat inap (5,3% vs 6,3%, $p=1,000$) dan angka kejadian efek samping serupa pada kedua kelompok, tanpa efek samping serius yang dikaitkan dengan tolvaptan.

Simpulan: Pada pasien gagal jantung akut fase awal, tolvaptan 15 mg/hari selama 2 hari efektif memperbaiki gejala sesak napas dan meningkatkan diuresis, serta



UNIVERSITAS
GADJAH MADA

**Efektivitas dan Keamanan Pemberian Terapi Tambahan Aquaresis Tolvaptan Saat Fase Awal Klinis
Gagal**

Jantung Akut Pada Pasien Gagal Jantung Kronis Dengan Penurunan Fungsi Ventrikel Kiri:

Penelitian

Uji Acak Terkendali

VIREZA PRATAMA, Prof. Dr. dr. Lucia Kris Dinarti, Sp.PD-KKV, Sp.JP(K), dr. Vita Yanti Anggraeni, M.Sc., Ph.D, Sp.

Universitas Gadjah Mada, 2025 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

aman tanpa meningkatkan risiko gangguan elektrolit, ginjal, maupun mortalitas.

Kata kunci: Gagal jantung akut, Tolvaptan, Uji acak terkontrol, *Dyspnea Severity Score*, Produksi Urin, Efektivitas, Keamanan

ABSTRACT

Background: Chronic heart failure affects more than 55.5 million people worldwide, with 50% of hospitalizations caused by acute heart failure with reduced ejection fraction. Tolvaptan, a selective V2 receptor antagonist, is a novel decongestant agent in the treatment of early-phase heart failure, focusing on reducing reabsorption in the renal tubules, thereby potentially serving as a safer alternative with minimal renal impairment. Although it has a promising mechanism, the effectiveness and safety of early adjunctive tolvaptan therapy in patients with acute decompensated heart failure secondary to chronic heart failure remain largely unknown. This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of tolvaptan as an early adjunctive therapy in acute heart failure among patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction.

Methods: A double-blind randomized controlled trial was conducted from March 2023 to April 2025 at three tertiary referral centers in Indonesia: Dr. Sardjito General Hospital, Harapan Kita National Cardiovascular Center, and Gatot Subroto Army Hospital. Both groups received the study drug (tolvaptan/placebo) at a dose of 15 mg once daily for two days in addition to standard guideline-directed medical therapy. The primary outcomes were changes in Dyspnea Severity Score (DSS) and urine volume at 24 and 48 hours. Secondary outcomes included total furosemide use within 48 hours, change in body weight within 48 hours, change in NT-proBNP within 48 hours, length of hospital stay, renal function (creatinine levels), electrolyte levels, mortality, and adverse events. All statistical analyses were performed using appropriate parametric or nonparametric tests, applying the intention-to-treat principle.

Results: A total of 105 subjects with acute heart failure secondary to chronic heart failure and reduced ejection fraction ($LVEF \leq 40\%$) were enrolled and assigned to the placebo group ($n=48$) and the tolvaptan group ($n=57$). Baseline characteristics between the two groups were comparable. Compared with placebo, the tolvaptan group showed greater improvement in dyspnea (RR: 1.27; 95% CI 1.03–1.56; $p=0.032$) and significantly higher urine output at 48 hours (3471.4 vs 2339.1 mL) with an adjusted geometric mean ratio (aGMR) of 1.55 (1.25–1.94, $p<0.001$). Additionally, the total furosemide dose expressed as Defined Daily Dose (DDD) was lower in the tolvaptan group (7.0 [5.8–8.2] vs 9.3 [7.6–11.4], $p=0.027$), weight reduction was greater (-4.8 vs -2.5 kg, $p=0.019$), and hospital stay was shorter (4.9 [4.2–5.6] vs 6.4 [5.4–7.5], $p=0.014$). There was no significant difference in NT-proBNP reduction between groups (aGMR: 0.88 [0.63–1.23], $p=0.361$). No significant differences were observed in serum sodium, potassium, or creatinine changes. In-hospital mortality (5.3% vs 6.3%, $p=1.000$) and adverse event rates were similar, with no serious adverse events attributed to tolvaptan.

Conclusion: In patients with early-phase acute heart failure, tolvaptan 15 mg/day for 2 days effectively improves dyspnea and enhances diuresis, and is safe without increasing the risk of electrolyte imbalance, renal dysfunction, or mortality.

Keywords: Acute heart failure, Tolvaptan, Randomized controlled trial, Dyspnea



UNIVERSITAS
GADJAH MADA

**Efektivitas dan Keamanan Pemberian Terapi Tambahan Aquaresis Tolvaptan Saat Fase Awal Klinis
Gagal**

Jantung Akut Pada Pasien Gagal Jantung Kronis Dengan Penurunan Fungsi Ventrikel Kiri:

Penelitian

Uji Acak Terkendali

VIREZA PRATAMA, Prof. Dr. dr. Lucia Kris Dinarti, Sp.PD-KKV, Sp.JP(K), dr. Vita Yanti Anggraeni, M.Sc., Ph.D, Sp.

Universitas Gadjah Mada, 2025 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

Severity Score, Urine output, Effectiveness, Safety