

GAMBARAN PEMBERIAN BETA BLOKER PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DI RSUD ULIN BANJARMASIN

Hafizhah Dzikra Radhiyyah¹, Dwi Laksono Adiputro², Agung Biworo³,
Mohammad Rudiansyah³, Oski Illiandri⁵

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

⁴Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

⁵Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: hafizhahdr13@gmail.com

Abstract: *Heart failure is an abnormality of the structure or function of the heart that causes the failure of the heart to distribute oxygen throughout the body. Beta-blockers have been shown to help prevent symptoms of heart failure, improve left ventricular remodeling, reduce the risk of hospitalization and premature death, but their use is still often underutilized and/or prescribed below the recommended dose. This study aims to determine the overview of beta-blocker administration in heart failure patients at outpatient installation RSUD Ulin Banjarmasin for February-July 2020. This research method is descriptive retrospective with data collection through patient medical records. The sampling technique is total sampling. The sample amounted to 165 patients. The results showed that there were 117 patients (70.9%) who received beta-blocker therapy with the sex was male in 90 (76.9%) patients and adult age (19-59 years) there were 81 (69.2%) patients. In this study, the type of beta-blocker given was from the selective beta-blocker group, namely bisoprolol (100%). The bisoprolol dosage used by outpatient varied, 1.25 mg (15.3%), 2.5 mg (43.5%), 5 mg (0.8%), 10 mg (2.5%), while the rest unknown (37.6%).*

Keywords: *heart failure, outpatients, beta-blocker*

Abstrak: **Gagal jantung adalah abnormalitas dari struktur atau fungsi jantung yang menyebabkan kegagalan dari jantung untuk mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh.** Obat golongan beta bloker terbukti membantu mencegah gejala gagal jantung, memperbaiki remodeling ventrikel kiri, menurunkan resiko rawat inap, dan kematian dini namun penggunaannya masih sering kurang dimanfaatkan dan/atau diresepkan di bawah dosis yang dianjurkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran pemberian betabloker pada pasien gagal jantung yang dirawat jalan di RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari – Juli 2020. Metode penelitian ini adalah *descriptive retrospective* dengan pengambilan data melalui rekam medik pasien. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling*. Sampel berjumlah 165 pasien. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 117 pasien (70,9%) yang mendapatkan terapi beta bloker dengan jenis kelamin pria 90 (76,9%) pasien dan usia dewasa (19-59 tahun) ada 81 (69,2%) pasien. Pada penelitian ini didapatkan jenis beta bloker yang diberikan dari golongan beta bloker selektif yakni bisoprolol (100%). Dosis bisoprolol yang digunakan pasien rawat jalan bervariasi, dosis 1,25 mg (15,3%), 2,5mg (43,5%), 5 mg (0,8%), 10 mg (2,5%), sedangkan sisanya tidak diketahui (37,6%).

Kata-kata Kunci: gagal jantung, rawat jalan, beta bloker

PENDAHULUAN

Kegagalan jantung dalam mengirimkan oksigen ke seluruh tubuh yang disebabkan oleh abnormalitas struktur maupun fungsi jantung disebut sebagai gagal jantung.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) gagal jantung adalah kondisi kardiovaskular yang berkembang paling pesat,^{2,3} dengan estimasi prevalensi 64,3 juta di seluruh dunia pada tahun 2017.⁴ Di provinsi Kalimantan Selatan penderita gagal jantung pada tahun 2014 mencapai 1.163 penderita.⁵

Golongan obat beta bloker memiliki cara kerja menghambat interaksi reseptor beta (β) dengan obat-obatan simpatomimetik, epinefrin, maupun norepinefrin.⁶ Obat golongan beta bloker terbukti membantu mencegah gejala gagal jantung, memperbaiki remodeling ventrikel kiri, menurunkan resiko rawat inap dan kematian dini.⁷ Pedoman *The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) serta *European Society of Cardiology* (ESC) secara khusus merekomendasikan metoprolol suksinat, bisoprolol, atau karvedilol untuk pengobatan gagal jantung.^{8,9}

Meskipun pedoman berbasis bukti merekomendasikan aplikasi beta bloker yang optimal di semua penderita gagal jantung kronis tanpa komplikasi, penggunaannya masih sering kurang dimanfaatkan dan/atau diresepkan di bawah dosis yang dianjurkan pada sebagian besar pasien gagal jantung.¹⁰

Memahami gambaran pemberian beta bloker ke pasien gagal jantung di RSUD Ulin Banjarmasin selama periode Februari-Juli 2020 merupakan tujuan dari penelitian ini. Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan untuk membantu tatalaksana gagal jantung yang lebih baik dan terarah.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode penelitian yang bersifat *descriptive retrospective* dengan pengambilan data melalui rekam medik pasien gagal jantung

yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin untuk mengetahui gambaran pemberian beta bloker pada pasien. Sampel penelitian ini adalah pasien gagal jantung pada periode Februari 2020 hingga Juli 2020 yang tercatat dalam rekam medik dan mendapat penanganan di RSUD Ulin Banjarmasin. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien gagal jantung yang dirawat jalan di poli jantung RSUD Ulin Banjarmasin pada periode Februari-Juli 2020, Data rekam medik pasien tertulis lengkap. Diagnosis gagal jantung dibuat oleh dokter penanggung jawab di poli jantung dan dituliskan di rekam medik sebagai diagnosis akhir. Kriteria eksklusi adalah data rekam medik yang tidak lengkap dan pasien yang memiliki nama ataupun nomor rekam medik yang sama saat berobat kembali hanya dihitung 1 kali untuk sampel. Penelitian ini sudah memperoleh *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian FK ULM.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Total 165 pasien yang mengalami gagal jantung dirawat jalan di RSUD Banjarmasin ditemukan pada penelitian ini. Karakteristik pasien dapat dilihat di Tabel-1. Pada Tabel-2 memperlihatkan riwayat terapi farmakologi pasien gagal jantung yang dirawat jalan di RSUD Ulin Banjarmasin.

Tabel-1 menunjukkan sampel penelitian didominasi oleh pasien pria sebanyak 120 (72,7%) pasien dan kelompok usia dewasa (19-59 tahun) sebanyak 111 (67,3%) pasien. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Jaarsma, dkk¹¹ yang terdiri dari populasi penduduk Amerika Serikat, enam negara di Eropa, tujuh negara di Australasia, dan Amerika Selatan (N=5964) ditemukan persentase pasien gagal jantung dengan jenis kelamin wanita lebih sedikit (38%).¹¹ Data epidemiologi menunjukkan angka kejadian gagal jantung pada pria kira-kira dua kali lipat dengan setiap peningkatan 10 tahun pada usia 65-85 tahun.¹² Dominansi penggolongan usia pasien gagal jantung adalah pada rentang usia dewasa yaitu 19-59 tahun. Angka kejadian pada usia > 60 tahun ditemukan

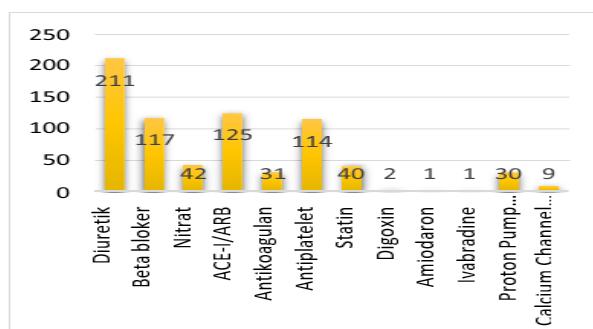
lebih rendah daripada rentang usia < 60 tahun. Berlainan dengan studi epidemiologi di negara Amerika Serikat maupun Eropa, di manamenurut penelitian Maggioni, dkk¹³ pada penelitiannya tahun 2015 menyatakan rata-rata usia terbanyak pasien gagal jantung di Eropa adalah sekitar 70 tahun.¹³ Data dari *The American Heart Association* (AHA) menunjukkan dalam rentang tahun 2013-2016 prevalensi gagal jantung paling banyak berusia di atas 60 tahun(36,5%) dari seluruh total populasi Amerika Serikat.¹⁴ Hal ini bisa disebabkan karena penyakit komorbiditas kardiovaskular seperti hipertensi, diabetes, fibrilasi atrium, dan penyakit jantung koroner yang timbul seiring dengan penuaan atau usia tua dan memicu gagal jantung sistolik.¹⁵

Sedangkan, epidemiologi yang berbeda antara pasien di Eropa dan Amerika Serikat

ditemukan di wilayah Asia Pasifik Kejadian ini mungkin terjadi karena penyakit jantung rematik merupakan pemicu terjadi gagal jantung pada banyak daerah berkembang di daerah Asia. Di Asia Selatan penyakit jantung rematikadalah kontributor terbesar terhadap gagal jantung. Penelitian dari India (N=125) melaporkan bahwa penyakit jantung rematik adalah penyakit jantung paling umum (52,8%) diikuti oleh penyakit jantung iskemik dan / atau hipertensi (27,2%).¹⁶ Dilansir *The Global Burden of Disease* ,dengan total 1,18 juta kasus, Indonesia menduduki peringkat 4 setelah India, China, dan Pakistan dengan kasus penyakit jantung rematik terbanyak.¹⁷ Penyakit jantung rematik merupakan faktor resiko independen untuk kejadian gagal jantung di antara orang dewasa.¹⁸

Tabel 1. Karakteristik Dasar Pasien Gagal Jantung yang Dirawat Jalan di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari-Juli 2020

Karakteristik (N=165)	Jumlah	(%)	Rerata±SD
Jenis Kelamin			
Pria	120	72,7%	
Wanita	45	27,3%	
Usia			55,21±11,411
Klasifikasi Usia (WHO)			
Dewasa (19-59 tahun)	111	67,3%	
Tua (≥60 tahun)	54	32,7%	



Gambar 1 Riwayat Terapi Farmakologi Pasien Gagal Jantung yang Dirawat Jalan di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari-Juli 2020

Tabel 2. Riwayat Terapi Farmakologi Pasien Gagal Jantung yang Dirawat Jalan di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari - Juli 2020

	Frekuensi	(%)
Diuretik		
Diuretik Kuat	124	75,1%
Diuretik Hemat Kalium	85	51,5%
Tiazid	2	1,2%
Beta bloker	117	70,9%
Nitrat		
ISDN	36	21,8%
Nitrokaf	6	3,6%
ACE Inhibitor		
Ramipril	34	20,6%
Lisinopril	4	2,4%
ARB		
Candesartan	86	52,1%
Valsartan	1	0,60%
Antikoagulan		
Warfarin	31	18,7%
Antiplatelet		
Clopidogrel	88	53,3%
Aspirin	18	10,9%
Aspilet	5	3,0%
Ticagrelor	3	1,8%
Statin		
Simvastatin	15	9,1%
Atorvastatin	24	14,5%
Rosuvastatin	1	0,6%
Digoxin	2	1,2%
Amiodaron	1	0,6%
Ivabradin	1	0,6%
Proton Pump Inhibitor		
Lansoprazole	30	18,2%
Calcium Channel Blocker		
Amlodipine	9	5,4%

Merujuk Tabel 2 didapatkan pada penelitian ini jenis obat yang diresepkan untuk pasien gagal jantung terdiri dari golongan diuretik, Beta bloker, ACE-I/ARB, antikoagulan, antiplatelet, statin, digoxin, amiodaron, ivabradin, *proton pump inhibitor*, dan *calcium channel blocker*. Obat yang paling banyak diresepkan kepada pasien adalah obat golongan ACE-I/ARB sebanyak 125 pasien (75,7%) diikuti oleh

obat golongan diuretik kuat (75,1%) dan obat beta bloker (70,9%). Hal ini sesuai dengan pedoman terapi medis gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi oleh *American Heart Association* (AHA) tahun 2021 yang merekomendasikan pemberian ACEI/ARB/ARNI, beta bloker, dan agen diuretik sesuai kebutuhan sebagai terapi awal untuk pasien gagal jantung dengan penurunan ejeksi (HFrEF) stadium C.¹⁹

Table 3 Gambaran Pasien Gagal Jantung yang Mendapat Terapi Beta Bloker di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari-Juli 2020

	Frekuensi	%
Mendapat beta bloker	117	70,9%
Tidak mendapat beta bloker	48	29,1%
Jumlah	165	100%

Melihat Tabel 3 didapatkan data pasien gagal jantung yang Dirawat jalan di RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari – Juli 2020 yang mendapat terapi beta bloker adalah sebesar 70,9% atau 117 pasien. Data ini menandakan penggunaan obat beta bloker sudah mencapai lebih dari 50% penggunaan. Hasil ini linear dengan studi yang dilakukan pada tahun 2021 oleh Scalvini, dkk. di Italia yang mengatakan bahwa pasien gagal jantung yang mendapat terapi beta bloker sebesar 64% baik secara mono-, bi-, atau tri- terapi.²⁰ Penelitian Teng, dkk²¹ tahun 2018 menunjukkan pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (HFrEF) di Asia yang mendapatkan beta bloker sebesar 79%, namun Indonesia merupakan negara di Asia dengan persebaran beta bloker terendah (61%).²¹ Penelitian oleh Sandra, dkk²² pada tahun 2016 di Amerika Serikat, pasien gagal jantung sistolik berusia 18-85 tahun yang diresepkan obat beta bloker mencapai 82% dengan peningkatan 8% dari tahun 2013.²² Begitu pula di Australia dimana telah terjadi peningkatan penggunaan beta bloker sebesar 83% dalam manajemen pasien gagal jantung pada 10 tahun terakhir

dengan bisoprolol sebagai obat yang paling banyak diresepkan.²³ Berbeda dengan penelitian Lamboley, dkk²⁴ tahun 2019 mengenai pengobatan farmakoterapi pada pasien rawat inap gagal jantung, yang mengatakan sekitar 49% pasien mendapatkan persepsian obat beta bloker, di mana hal ini menunjukkan penggunaan beta bloker kurang dari 50% penggunaan.²⁴

Penelitian serupa oleh Marquez, dkk²⁵ tahun 2017 bahwa penggunaan obat ACEI dan diuretik di negara Spanyol lebih banyak digunakan daripada obat beta bloker (29%) dikarenakan negara tersebut belum cukup memahami keefektifan beta bloker sebagai farmakoterapi penyakit gagal jantung.²⁵

Tabel 4 Karakteristik Dasar Pasien Gagal Jantung yang Mendapat Terapi Beta Bloker di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari-Juli 2020

Karakteristik (n=117)	Frekuensi	%	Rerata±SD
Jenis Kelamin			
Pria	90	76,9%	
Wanita	27	23,1%	
Usia			54,98±10,870
Klasifikasi Usia (WHO)			
Dewasa (19-59 tahun)	81	69,2%	
Tua (≥60 tahun)	36	30,8%	

Merujuk Tabel 4, diketahui pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi beta bloker dengan jenis kelamin pria (76,9%) lebih banyak dibandingkan pasien wanita (23,1%). Distribusi 117 pasien rawat jalan gagal jantung yang mendapatkan terapi beta bloker berdasarkan usia terbanyak pada kelompok usia dewasa (19-59 tahun) yaitu sebesar 69,2%. Data ini menunjukkan obat beta bloker digunakan dengan baik pada sebaran jenis kelamin dan usia. Pedoman gagal jantung saat ini tidak membedakan pengobatan berdasarkan usia atau jenis kelamin, meskipun inisiasi dan pemeliharaan pengobatan cenderung kurang optimal pada usia tua dan wanita. Beta bloker terbukti efektif menurunkan mortalitas dan memiliki efek yang serupa pada pria dan wanita.²⁶ Usia bukan merupakan kontraindikasi untuk beta bloker. Studi SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*) menegaskan bahwa beta bloker bermanfaat dan ditoleransi dengan baik pada orang tua dengan gagal jantung.²⁷

Pada penelitian ini pasien yang mendapatkan beta bloker seluruhnya menggunakan beta bloker kardioselektif, yaitu bisoprolol. Studi kohort nasional

Denmark terhadap pasien dengan HFrEF atau penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri di penderita gagal jantung mengatakan tidak adanya perbedaan yang signifikan dalam semua penyebab kematian atau kematian kardiovaskular antara penggunaan metoprolol suksinat, bisoprolol, dan karvedilol. pedoman gagal jantung saat ini.^{28,29} Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/813/2019, obat untuk gagal jantung yang tercantum di Formularium Nasional dari golongan beta bloker hanya bisoprolol dan karvedilol.³⁰ Karvedilol merupakan golongan beta bloker generasi ketiga non selektif dengan mekanisme kerjanya menghambat reseptor β_1 , β_2 dan α_1 . Pemberian karvedilol harus berhati-hati pada pasien dengan riwayat asma atau penyakit saluran napas reaktif, dan direkomendasikan untuk menghindari penggunaan pada pasien dengan mengi aktif. Karena kontraindikasinya tersebut klinisi cenderung memilih bisoprolol yang bersifat kardioselektif.³¹

Dosis pemberian beta bloker pada pasien gagal jantung yang dirawat jalan di mana ada empat pembagian dosis beta bloker, yaitu 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg dan 10 mg. Mayoritas pasien gagal jantung

mendapatkan beta bloker dengan dosis 2,5 mg (43,5%), diikuti oleh dosis 1,25 mg (15,3%), 10 mg (2,5%), 5 mg (0,8%), sedangkan sisanya tidak diketahui (37,6%). Dosis tidak diketahui dalam penelitian ini dikarenakan sebagian dosis obat beta bloker tidak tercatat direkam medik pasien. Data tersebut menunjukkan sebagian besar pasien gagal jantung belum mendapat *uptitration* dosis sehingga dosis target 10 mg belum mampu dicapai. Hal ini selaras dengan studi oleh Bhatt, dkk³² pada tahun 2017 yang menemukan bahwa rata-rata pemberian dosis harian beta bloker masih di bawah 50% dari dosis target. Uji coba CIBIS-ELD (*Cardiac Insufisiensi Bisoprolol Study in Elderly*) tahun 2011 juga menunjukkan rata-rata dosis harian penggunaan bisoprolol pada pasien gagal jantung usia tua belum mencapai 50% dari dosis target.³² Pemberian dosis beta bloker yang belum mencapai dosis target bisa terjadi karena munculnya intoleransi pada penggunaan beta bloker, seperti gejala gagal jantung yang memburuk, bradikardi, hipotensi dan/atau orthostasis, dan kelelahan. Gejala intoleransi menyebabkan keengganan klinisi untuk memulai terapi beta bloker, titrasi yang diperlambat atau dihentikan lebih awal, dan *down-titration* atau bahkan penghentian permanen.³²

Alasan lainnya karena tantangan dalam menemukan dosis optimal pada setiap individu pasien, dimana penelitian oleh Arita, dkk³³ menunjukkan konsentrasi bisoprolol plasma yang tinggi ($\geq 5,38$ ng/ml) pada pasien dikaitkan dengan memburuknya gagal jantung. Sehingga kehati-hatian harus dilakukan untuk mencegah overdosis, terutama pada pasien usia lanjut dan pasien dengan disfungsi ginjal atau gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (HFpEF).³³

PENUTUP

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan pemberian obat beta bloker terhadap penderita gagal jantung di instalasi rawat jalan RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari–Juli 2020 mencapai 70,9%. Karakteristik dasar dari 117 pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi beta bloker, terdapat pasien berjenis kelamin pria 90 (76,9%) pasien dan berjenis kelamin wanita 27 (23,1%) pasien. Dari tiga kelompok usia pasien, umumnya berusia dewasa (19-59 tahun) sebanyak 81 (69,2%) pasien dengan rerata $54,98 \pm 10,870$ tahun. Obat beta bloker yang diberikan kepada pasien gagal jantung adalah dari golongan beta bloker selektif yaitu bisoprolol (100%). Dosis pemberian beta bloker jenis bisoprolol pada pasien terbanyak pada dosis 2,5 mg (43,5%), diikuti oleh 1,25 mg (15,3%), 10 mg (2,5%), 5 mg (0,8%), dan dosis tidak diketahui (37,6%) dengan rerata pemberian $2,53 \pm 1,593$ mg.

Penelitian lanjutan diperlukan dengan kelengkapan data rekam medik yang lebih mumpuni dikarenakan bias dari hasil pencatatan rekam medik cukup bermakna. Penelitian selanjutnya diharapkan melakukan penelusuran lebih lanjut terkait informasi yang masih belum jelas, seperti alasan tidak diberikannya beta bloker bagi pasien, alasan penghentian terapi, dan dosis pemberian yang tidak tercatat direkam medik. Untuk mendapatkan data pasien yang valid serta reliabel, pencatatan rekam medik yang lebih baik, lengkap, serta jelas sangat diharapkan. Maka dari itu, evaluasi terhadap penyusunan lembar rekam medik sangat diperlukan. Pemberian terapi farmakologi berupa obat beta bloker dengan dosis optimal sangat bermanfaat bagi pasien gagal jantung sehingga penggunaannya perlu dipertimbangkan kecuali terdapat kontraindikasi atau gejala intoleransi.

DAFTAR PUSTAKA

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
2. Mazurek JA, Jessup M. Understanding heart failure. *Heart Fail Clin*. 2017;13(1)
3. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Vol. 13, *Nature Reviews Cardiology*. 2016
4. Erratum: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 (*The Lancet* (2018) 392(10159) (1789–1858), (S0140673618322797), (10.1016/S0140-6736 (18) 32279 7)). Vol. 393, *The Lancet*. 2019
5. Kemenkes RI. Info datin pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI situasi kesehatan jantung. *Kemenkes RI*. 2014;109(1)
6. BNF. BNF 73 (British National Formulary) March 2017. *Bnf*. 2017.
7. Dézsi CA, Szentes V. The real role of β -blockers in daily cardiovascular therapy. Vol. 17, *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16).
9. 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 J Heart Fail*. 2016;18(8).
10. Nirriayo YL, Asgedom SW, Demoz GT, Gidey K. Treatment optimization of beta-blockers in chronic heart failure therapy. *SciRep*. 2020;10(1).
11. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. Vol. 21, *Cardiovascular Pathology*. 2012.
12. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. Vol. 40, *European Heart Journal*. 2019.
13. Braunwald E. Heart failure: An update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(4).
14. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020.
15. Maggioni A Pietro. Epidemiology of heart failure in Europe. Vol. 11, *Heart Failure Clinics J*. 2015.
16. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasani RS, Jeppesen JL, Smith JG, et al. Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*. 2017;135(13).
17. Atherton JJ, Hayward CS, Wan Ahmad WA, Kwok B, Jorge J, Hernandez AF, et al. Patient characteristics from a regional multicenter database of acute decompensated heart failure in Asia Pacific (ADHERE International Asia Pacific). *J Card Fail*. 2012;18(1).

18. Watkins D, Colquhoun S, Johnson C, Carapetis J, Karthikeyan G, Naghavi M, et al. PM214 Trends in the global burden of rheumatic heart disease during 1990-2013: findings from the global burden of disease 2013 study. *Glob Heart*. 2016;11(2)
19. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Vol. 3, *Clinical Epidemiology*. 2011.
20. Mujib M, Desai R V., Ahmed MI, Guichard JL, Feller MA, Ekundayo OJ, et al. Rheumatic heart disease and risk of incident heart failure among community-dwelling older adults: A prospective cohort study. Vol. 44, *Annals of Medicine*. 2012.
21. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6).
22. Scalvini S, Bernocchi P, Villa S, Paganoni AM, La Rovere MT, Frigerio M. Treatment prescription, adherence, and persistence after the first hospitalization for heart failure: A population-based retrospective study on 100785 patients. *Int J Cardiol*. 2021;330.
23. Teng THK, Tromp J, Tay WT, Anand I, Ouwerkerk W, Chopra V, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Heal*. 2018;6(9).
24. Elman S, Zaiken K. Improving performance of an accountable care organization on a quality measure assessing beta-blocker use in systolic heart failure. *Am J Heal Pharm*. 2016;73(17).
25. Goh C, Velusamy R, Pol D, Ng A. Australian trends in beta blocker prescription for heart failure. *Hear Lung Circ*. 2018;27.
26. Lamboley L, Debax P, Courtiol G, Ricard C, Morvan C, Debaty G, et al. Quality of acute heart failure treatment in France: Data from REseau NordAlpin des Urgences (RENAU). *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2019;68(5).
27. Márquez PHP, Torres OH, San-José A, Vidal X, Agustí A, Formiga F, et al. Potentially inappropriate antihypertensive prescriptions to elderly patients: results of a prospective, observational study. *drugs and aging*. 2017;34(6).
28. 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.
29. Galinier M, Emeriau JP. Prescribing beta blockers in elderly patients with heart failure. Vol. 37, *Presse Medicale*. 2008.
30. Pasternak B, Mattsson A, Svanström H, Hviid A. Comparative effectiveness of bisoprolol and metoprolol succinate in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;190(1).
31. Lin TY, Chen CY, Huang Y Bin. Evaluating the effectiveness of different beta-adrenoceptor blockers in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2017;230.
32. Kemenkes RI. Daftar Obat Formularium Nasional. 2019; (April):33-5.
33. Koraćević G, Stojanović M, Kostić T, Lović D, Zdravković M, Koraćević M, et al. Contraindications differ widely among beta blockers and ought to be cited for an individual drug, not for the entire class. *Curr Pharm Des*. 2021;27(40).