

Review Artikel

Perbandingan Efektivitas Sacubitril/Valsartan dengan Enalapril pada Pasien Gagal Jantung: Literature Review

The Effectiveness of Sacubitril/Valsartan Comparisons with Enalapril in Heart Failure Patients: Literature Review

Jitayu Sekarininta Mumpun^{1*}, Laksmi Maharani², Nialiana Endah Endriastuti³

^{1,2,3} Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl Dr. Soeparno Karangwangkal, Purwokerto 53123, Indonesia

*E-mail: jitayu.sm@gmail.com

Abstrak

ARNI (Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor) adalah terapi baru untuk pasien gagal jantung yang diakui pada 2016, yang merupakan kombinasi antara sacubitril (Nepriylisin Inhibitor) dengan valsartan (ARB). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan review terhadap perbandingan efektivitas penggunaan sacubitril/valsartan dengan enalapril pada pasien gagal jantung melalui metode *literature review*. Pencarian artikel dilakukan pada *database* Cochrane dan PubMed. Kata kunci yang digunakan disusun berdasarkan PICO (*heart failure*, sacubitril/valsartan atau LCZ696, enalapril, dan *efficacy or effectiveness*). Kriteria inklusi pada penelitian yaitu artikel dalam bahasa Inggris, *full text* dan bebas akses, publikasi 2010-2020, dan penelitian RCT. Kriteria eksklusi yaitu artikel *review*. Pencarian dilakukan pada 10 Juli hingga 23 Juli 2020 dan 20 Desember 2020. Didapatkan hasil pencarian 160 artikel, setelah dilakukan seleksi dan eligibilitas diperoleh 16 artikel sesuai kriteria inklusi sebagai artikel primer, dan 2 artikel ditambahkan sebagai artikel sekunder. Penelitian ini membuktikan bahwa sacubitril/valsartan menurunkan kejadian re-admisi dan memiliki skor kualitas hidup lebih baik dibandingkan enalapril, serta dapat menurunkan resiko kematian. Berdasarkan penelitian primer PARADIGM-HF dan 15 artikel analisis lanjutan, diketahui bahwa sacubitril/valsartan lebih bermanfaat dibandingkan enalapril pada pasien gagal jantung.

Kata kunci: sacubitril/valsartan, enalapril, gagal jantung, *literature review*

Abstract

ARNI (Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor) is a new therapy for heart failure patients that have been approved since 2016, which is a combination of sacubitril (Nepriylisin Inhibitor) and valsartan (ARB). The aim of this study was to review the comparison of the effectiveness sacubitril/valsartan and enalapril in heart failure patients through a literature review method. Database used were Cochrane and PubMed. Keywords search based on PICO (*heart failure*, sacubitril/valsartan or LCZ696,

enalapril, and efficacy or effectiveness). The inclusion criteria were articles in English, available in full text and free access, published in 2010-2020, and RCT. The exclusion criteria were review articles. The searching was conducted from 10 July to 23 July 2020 and 20 December 2020. From this searching, researcher obtained 160 articles, after the process of selection and eligibility, 16 articles were included in the inclusion criteria as primary articles, and 2 articles were included as secondary articles. Studies showed that sacubitril/valsartan reduces the incidence of readmission and has a better QoL score than enalapril, and also decreases the risk of death. According to primary research of PARADIGM-HF and 15 advanced analysis article, it's known that the usage of sacubitril/valsartan is more beneficial than enalapril in heart failure patients.

Keywords: sacubitril/valsartan, enalapril, heart failure, literature review

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular menjadi masalah kesehatan utama dalam kehidupan masyarakat, salah satunya gagal jantung. Gagal jantung adalah sindrom klinis akibat adanya kelainan fungsional maupun struktural pada jantung sehingga menyebabkan gangguan pada pengisian ventrikel dan ejsi darah ke dalam seluruh tubuh (Alldredge, 2013). Prevalensi gagal jantung lebih dari 26 juta di seluruh dunia (Savarese et al., 2017). Di Indonesia prevalensi penyakit jantung dari tahun ke tahun semakin meningkat. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (2013) prevalensi gagal jantung di Indonesia sebesar 0,3%. Pada 2018, prevalensi gagal jantung meningkat menjadi 1,5% (Kemenkes, 2018). Terapi farmakologi yang digunakan untuk gagal jantung yaitu diuretik, *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor* (ACEI), *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB), *Beta-blocker*, antagonis aldosteron, digoksin, Isosorbid Dinitrat (ISDN) dan hidralazin (Yancy et al., 2013). ACEI dan ARB memiliki manfaat yang sama yaitu vasodilatasi. ACEI bekerja dengan menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga menurunkan angiotensin II dan ARB bekerja dengan mengeblok reseptor angiotensin II subtipe I (AT1), sehingga efek dari angiotensin II terhambat (Dézsi, 2014; Menendez, 2016). Berdasarkan penilaian efikasi *rennin angiotensin aldosterone system* (RAAS) *inhibitor* pada mortalitas, ACEI dapat mengurangi penyebab kematian dan kejadian kematian kardiovaskular dibandingkan dengan ARB pada pasien gagal jantung (Tai et al., 2017). ACEI direkomendasikan sebagai pilihan pertama pada pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejsi (HFrEF). Pada pasien yang intoleran terhadap ACEI, dapat digunakan ARB untuk menurunkan resiko kejadian masuk rumah sakit karena gagal jantung (Savarese et al., 2015). Penggunaan enalapril lebih dipilih sebagai pembanding terapi terhadap golongan ARNI. Berdasarkan penelitian oleh Fröhlich *et al* (2018), enalapril, lisinopril, dan ramipril memiliki efektivitas yang sama pada pasien HFrEF. Enalapril merupakan terapi yang lebih sering digunakan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien gagal jantung (Bratsos, 2019; Yancy et al., 2016).

Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor (ARNI) telah ditambahkan sebagai terapi baru yang efektif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien gagal jantung. Dalam ARNI, ARB dikombinasikan dengan inhibitor neprilisin, yaitu valsartan/sacubitril (Yancy et al., 2016). Kombinasi ARB dengan *nepriylisin* inhibitor lebih memberikan manfaat klinis pada gangguan kardiovaskular, seperti hipertensi dan gagal jantung daripada penggunaan monoterapi ARB (valsartan) (Ruilope et al., 2010). ARNI secara signifikan mengurangi resiko terjadinya efek samping yang serius dan kematian dibandingkan dengan ACEI atau ARB (Li et al., 2017). Selain itu, kombinasi sacubitril/valsartan lebih bermanfaat dalam mengurangi kejadian rawat inap dan kematian, meningkatkan kualitas hidup, dan menurunkan kejadian efek samping pada

pasien gagal jantung dibandingkan dengan golongan ACEI dan ARB (Buggey et al., 2015; Solomon et al., 2019). Penelitian terkait ARNI dibandingkan dengan terapi gagal jantung lainnya dilakukan diantaranya oleh Al-Gobari *et al* (2018), Elahham (2018), Aljuaid *et al* (2018), Yandrapalli *et al* (2017), dan Buggey *et al* (2015). Penelitian *literature review* ini membahas penelitian berdasarkan PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) dengan data yang lebih lengkap, yaitu berupa penelitian lanjutan pada lima belas artikel. Oleh karena itu, *literature review* ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas penggunaan sacubitril/valsartan dengan enalapril pada pasien gagal jantung yang dibagi menjadi beberapa subkelompok.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif non eksperimental dengan desain penelitian *literature review* menggunakan mesin pencarian elektronik Cochrane Library dan PubMed. Pencarian kata kunci menggunakan metode PICO yaitu *patient* (P), *intervention* (I), *comparison* (C), dan *outcome* (O). Kata kunci yang digunakan menggunakan *Mesh* dan *text word* dari “Heart Failure” (P), “Sacubitril/Valsartan” OR “LCZ696” (I), “Enalapril” (C), dan “Efficacy” OR “Effectiveness” (O).

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi yang digunakan pada penelitian ini yaitu artikel penelitian pada manusia berjenis *Randomized Controlled Trial* (RCT), tahun publikasi antara 2010-2020, artikel dalam Bahasa Inggris dan tersedia *full text* serta bebas akses.

Kriteria Eksklusi

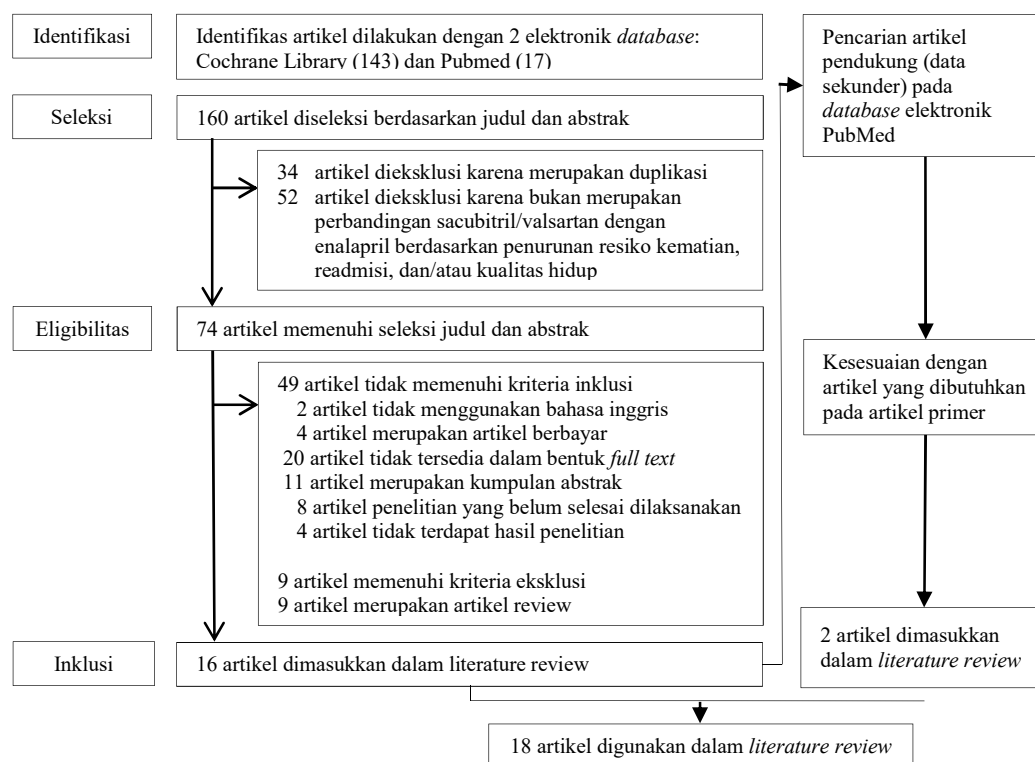
Kriteria eksklusi yang digunakan pada penelitian ini yaitu artikel dalam bentuk *review*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian dan Seleksi Artikel

Penelitian *literature review* mengenai efektivitas sacubitril/valsartan dibandingkan dengan enalapril pada pasien gagal jantung dilakukan pada *database* Cochrane Library dan PubMed. Pencarian artikel dilakukan 10 Juli hingga 23 Juli 2020. Didapatkan total pencarian sebanyak 143 artikel dari Cochrane Library dan 17 artikel dari PubMed. Sebanyak 34 artikel dieksklusi karena merupakan duplikasi artikel dan 52 artikel dari Cochrane Library dieksklusi karena tidak menjelaskan perbandingan sacubitril/valsartan dengan enalapril dalam menurunkan resiko kematian, readmisi, dan/atau kualitas hidup. Artikel yang memenuhi seleksi judul dan abstrak kemudian diseleksi berdasarkan kesesuaian kriteria inklusi. Lima puluh delapan (58) artikel dieksklusi karena 49 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi dan sembilan (9) artikel memenuhi kriteria eksklusi yaitu artikel *review*. Artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi sebanyak empat puluh sembilan (49) artikel, diantaranya adalah 2 artikel tidak menggunakan bahasa inggris, 4 artikel merupakan artikel berbayar, 20 artikel merupakan abstrak, 11 artikel merupakan kumpulan abstrak, 8 artikel penelitian yang belum selesai dilaksanakan, dan 4 artikel tidak terdapat hasil penelitian. Artikel yang

memenuhi kriteria inklusi sebanyak enam belas (16) artikel dan keseluruhan artikel tersebut termasuk kedalam PARADIGM-HF yang digunakan sebagai artikel primer dalam penelitian ini. Kemudian dilakukan pencarian pada *database* PubMed untuk data sekunder pada 20 Desember 2020. Pencarian ini dilakukan untuk melengkapi data dari artikel primer dan sebagai dasar artikel dalam PARADIGM-HF. Artikel yang didapatkan sebagai artikel sekunder sebanyak 2 artikel. Hasil pemilihan artikel dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1.1 Algoritma Pemilihan Artikel

Uji PARADIGM-HF

PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) merupakan penelitian yang membandingkan penggunaan ACE Inhibitor (enalapril) dengan ARNI (kombinasi antara sacubitril dengan valsartan) pada pasien gagal jantung kelas New York Heart Association (NYHA) II-IV dengan nilai EF $\leq 35\%$ (McMurray et al., 2013). Penelitian dilakukan pada wilayah Amerika Utara, Amerika Latin, Eropa Barat dan sekitarnya, Eropa Tengah, dan Asia-Pasifik. Total populasi penelitian yang dirandomisasi sebanyak 8442 pasien. Empat puluh tiga (43) pasien dieksklusi, sehingga menghasilkan 4187 pasien pada kelompok sacubitril/valsartan dan 4212 pasien pada kelompok enalapril. Dosis yang digunakan pada sacubitril/valsartan sebesar 200mg dua kali sehari dan pada enalapril sebesar 10mg dua kali sehari (McMurray et al., 2014).

Perbandingan PARADIGM-HF dengan Penelitian Sebelumnya

Uji coba PARADIGM-HF merupakan penelitian mortalitas dan morbiditas terbesar dan paling beragam secara geografis pada pasien HFrEF. Karakteristik usia pasien pada PARADIGM-HF sama seperti penelitian sebelumnya, yaitu memiliki rata-rata usia

lebih dari 60 tahun dan didominasi oleh pasien laki-laki, serta mayoritas pasien berada pada NYHA kelas II. PARADIGM-HF memiliki cakupan ras yang lebih luas dibandingkan pada penelitian sebelumnya, selain penelitian HEAAL (Konstam et al., 2009). Presentasi EF pasien PARADIGM-HF lebih tinggi dibandingkan pada penelitian SOLVD-T (The SOLVD Investigators et al., 1991), sedangkan tekanan darah pasien PARADIGM-HF lebih rendah. Proporsi pasien yang memiliki riwayat diabetes melitus lebih tinggi pada PARADIGM-HF dibandingkan dengan penelitian lain, kecuali pada RAFT (Tang et al., 2010) yang memiliki presentasi pasien yang sama dengan PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014).

Analisis Lanjutan PARADIGM-HF

Perbandingan efektivitas sacubitril/valsartan dengan enalapril dalam PARADIGM-HF yang didapatkan pada *literature review* ini terdiri dari beberapa analisis lanjutan. Penggunaan sacubitril/valsartan secara konsisten lebih bermanfaat dibandingkan enalapril pada semua subkelompok penelitian berdasarkan penurunan resiko kematian dan readmisi, serta peningkatan kualitas hidup. Perbandingan efektivitas terapi pada masing-masing analisis lanjutan PARADIGM-HF yaitu:

1. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril pada Pasien DM dan non-DM (Kristensen et al., 2016)

Penelitian ini dilakukan pada 8274 pasien, yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu pasien yang memiliki riwayat diabetes mellitus (DM) = 2907 pasien, HbA1c <6 = 2158 pasien, HbA1c 6-6,4 = 2103 pasien, dan HbA1c $>6,4$ = 1106 pasien. Hasil penelitian menunjukkan, kejadian *outcome* primer dan *kematian* karena semua penyebab paling sering terjadi pada pasien DM dan paling jarang terjadi pada pasien dengan HbA1c <6 . Penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat pada masing-masing kelompok namun tidak berbeda signifikan. Nilai HR pada keseluruhan kategori yaitu *outcome* primer sebesar 0,8 ($p=0,13$), kematian karena kardiovaskular sebesar 0,80 ($p=0,09$), kematian karena semua penyebab sebesar 0,84 ($p=0,06$), dan kejadian rawat inap HF sebesar 0,80 ($p=0,78$). Skor KCCQ pada bulan ke-8 lebih baik pada kelompok sacubitril/valsartan dibandingkan enalapril namun tidak berbeda signifikan ($p=0,14$) dengan nilai HR pada kategori glikemik 0,83, normoglikemik 0,73, pre-DM 0,86, DM tidak terdiagnosis 0,93, dan pasien DM 0,86.

2. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril pada Pasien dengan Dosis yang Diturunkan (Vardeny et al., 2016)

Pasien yang mengalami penurunan dosis disebabkan oleh adanya resiko peningkatan efek samping (hiperkalemia, hipotensi, gangguan ginjal, angioedema, batuk) dan penurunan dosis karena permintaan dari pasien. Penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok penurunan dosis kurang dari 50%, kelompok penurunan dosis antara 50% - $<100\%$, dan kelompok yang tidak menerima penurunan dosis. Waktu rata-rata penurunan dosis kelompok enalapril 255 hari dan kelompok sacubitril/valsartan 249 hari. Hasil penelitian menunjukkan penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat pada setiap kelompok dilihat dari *outcome* primer kelompok penurunan dosis $<50\%$ (HR 0,79) dan penurunan dosis 50% - $<100\%$ (HR 0,79). Adanya penurunan dosis, mempengaruhi peningkatan resiko *outcome* primer pada pasien (HR 2,5). Meskipun demikian, sacubitril/valsartan lebih

bermanfaat dalam menurunkan resiko *outcome* primer baik pada dosis normal (HR 0,79) maupun pada dosis yang diturunkan (0,80).

3. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril pada Pasien Berdasarkan Penurunan Nilai *Systolic Blood Pressure* (Böhm et al., 2017)

Pada penelitian Ambrosy et al (2013) pasien dengan tekanan darah sistolik yang lebih rendah memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien gagal jantung dengan tekanan darah sistolik yang tinggi. Perubahan tekanan darah sistolik (*Systolic Blood Pressure / SBP*) dianalisis selama empat bulan, dengan membandingkan *outcome* pada kelompok sacubitril/valsartan (4187 orang) dan enalapril (4212 orang). Hasil penelitian menunjukkan, penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat dibandingkan penggunaan enalapril. Sacubitril/valsartan menurunkan resiko kejadian *outcome* primer (HR 0,80), rawat inap HF (HR 0,80), kematian kardiovaskular (HR 0,80), dan kematian karena semua penyebab (HR 0,84). Resiko kejadian *outcome* primer, rawat inap HF, kematian karena kardiovaskular, dan kematian karena semua penyebab lebih rendah pada SBP 140mmHg dibandingkan pada SBP 100mmHg. Penggunaan sacubitril/valsartan lebih efektif namun tidak berbeda signifikan dibandingkan enalapril dilihat pada skor KCCQ ($p=0,47$).

4. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril pada Pasien dengan Riwayat Kejadian Masuk Rumah Sakit Karena Gagal Jantung (Solomon et al., 2016)

Rawat inap merupakan salah satu contoh ketidakstabilan klinis pada pasien gagal jantung. Adanya kejadian rawat inap sebelumnya digunakan sebagai ukuran stabilitas klinis yang dihubungkan dengan efektivitas penggunaan terapi. Penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu rawat inap kurang dari 3 bulan sebelumnya (1611 orang), rawat inap 3-6 bulan sebelumnya (1009 orang), rawat inap 6-12 bulan sebelumnya (886 orang), rawat inap lebih dari 12 bulan sebelumnya (1746 orang), dan tidak ada rawat inap sebelumnya (3125 orang). Hasil penelitian menunjukkan, adanya rawat inap terbaru meningkatkan kejadian *outcome* primer, dengan nilai HR pada kelompok rawat inap HF kurang dari 3 bulan sebelumnya sebesar 1,46; rawat inap HF 3-6 bulan sebelumnya sebesar 1,46; rawat inap HF 6-12 bulan sebelumnya sebesar 1,29; dan rawat inap HF lebih dari 12 bulan sebelumnya sebesar 1,26 ($p<0,001$). Sacubitril/valsartan lebih efektif pada semua kategori dengan atau tanpa rawat inap sebelumnya dibandingkan dengan enalapril ($HR<1$), kecuali pada *outcome* primer pasien yang mengalami rawat inap HF 3-6 bulan sebelumnya $HR=1$. Penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat pada masing-masing kelompok dibandingkan dengan enalapril namun tidak signifikan pada *outcome* primer ($p=0,16$), kematian karena kardiovaskular ($p=0,66$), dan kematian karena semua penyebab ($p=0,89$).

Hasil Utama PARADIGM-HF

Tabel 1 Hasil Utama PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014)

Identitas Artikel	Desain Penelitian	Populasi dan Diagnosa	Hasil Penelitian	
			Efektivitas	Efek Samping
McMurray et al, 2014	RCT	4187 dan 4212 HFrEF kelas II-IV	Outcome primer ¹ 21,8% vs 26,5% (HR ² 0,80; P<0,001). Kematian karena kardiovaskular 13,3% vs 16,5% (HR 0,80; P<0,001). Kematian karena semua penyebab 17% vs 19,8% (HR 0,84; P<0,001). Rawat inap HF 12,8% vs 15,6% (HR 0,79 P<0,001). Penurunan skor KCCQ ³ selama 8 bulan 2,99 poin vs 4,63 poin (perbedaan 1,64 (p=0,001). Skor KCCQ apabila pasien meninggal tidak diikutsertakan, sacubitril/valsartan 10,7% vs 12,0% (p=0,03) dan karena meningkat dan enalapril menurun dengan perbedaan 0,95 poin (p=0,004).	Penurunan fungsi ginjal 94 vs 108 (p=0,28). Pasien mengalami ESRD ⁴ 8 vs 16. Kelompok sacubitril/valsartan lebih sering mengalami hipotensi simptomatik dengan SBP ⁵ <90mmHg (p<0,001). Kelompok enalapril lebih sering mengalami peningkatan serum kreatinin $\geq 2,5$ mg/dl (p=0,007) dan batuk (p<0,001). Onset baru <i>atrial fibrillation</i> 84 vs 83 pasien (p=0,84). Penghentian terapi karena efek samping 10,7% vs 12,0% (p=0,03) dan karena gangguan ginjal 0,7% vs 1,4% (p=0,002).

Keterangan: Outcome primer¹ = kematian karena kardiovaskular dan rawat inap HF; HR² = Hazard Ratio; KCCQ³ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; ESRD⁴ = End Stage Renal Disease; SBP⁵ = Systolic Blood Pressure.

5. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril pada Pasien dengan Skor MAGGIC dan EMPHASIS-HF (Simpson et al., 2015)
Penelitian ini dilakukan pada pasien yang dikategorikan menggunakan skor MAGGIC (8375 orang) dan menggunakan skor EMPHASIS-HF (6112 orang) yang masing-masing dibagi menjadi 5 kelompok. Skor MAGGIC (*Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure*) digunakan untuk memprediksi prognosis pada pasien gagal jantung (Sartipy et al., 2014) dan EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) digunakan untuk memprediksi prognosis pada pasien gagal jantung dengan gejala ringan (Collier et al., 2013). Adanya peningkatan 1 poin pada skor MAGGIC dikaitkan dengan peningkatan 6% pada resiko kejadian *outcome* primer ($p < 0,001$) dan peningkatan 7% pada resiko kejadian kematian karena kardiovaskular ($p < 0,001$). Penggunaan sacubitril/valsartan berdasarkan kategori skor MAGGIC lebih bermanfaat secara signifikan dibandingkan enalapril dilihat dari rawat inap HF ($p = 0,02$), namun tidak signifikan pada *outcome* primer ($p = 0,159$) dan kematian karena kardiovaskular ($p = 0,88$). Pada kategori skor EMPHASIS-HF, penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat pada semua kategori, dilihat dari *outcome* primer, kematian kardiovaskular, kematian karena semua penyebab, rawat inap HF ($HR < 1$).
6. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril Pada Resiko Perkembangan Klinis (Packer et al., 2015)
Penelitian ini menilai *outcome* penggunaan sacubitril/valsartan (4187 orang) dibandingkan dengan enalapril (4212 orang). Selain penilaian terhadap *outcome* kematian, perburukan gejala gagal jantung merupakan masalah yang sering terjadi. Perburukan non-fatal ini dapat memerlukan tambahan terapi, termasuk rawat inap, perawatan intensif, atau intervensi medis, untuk dapat menjaga stabilitas klinis pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan sacubitril/valsartan lebih efektif secara signifikan dibandingkan enalapril dilihat dari resiko kematian karena semua penyebab ($HR 0,84$; $p = 0,0009$); *outcome* primer ($HR 0,87$; $p < 0,0001$); adanya penambahan terapi HF, terapi intravena, atau peningkatan dosis harian diuretik lebih dari 1 bulan ($HR 0,84$; $p = 0,003$); kunjungan gawat darurat karena perburukan HF tanpa rawat inap ($HR 0,66$; $p = 0,001$); kunjungan gawat darurat karena HF ≥ 1 kali ($p = 0,017$); rawat inap HF ($HR 0,79$; $p < 0,001$); rawat inap karena kardiovaskular ($HR 0,88$; $p < 0,001$); rawat inap karena semua penyebab ($HR 0,88$; $p < 0,001$); kejadian rawat inap kembali ($p = 0,001$); kejadian masuk rumah sakit karena semua penyebab ($p < 0,001$), karena kardiovaskular ($p < 0,001$), dan karena HF ($p < 0,001$); adanya perawatan intensif ($p = 0,005$), menerima agen inotropik positif intravena ($p < 0,001$) Pada penilaian skor KCCQ, sacubitril/valsartan lebih bermanfaat dibandingkan enalapril secara signifikan pada bulan ke 4 ($p = 0,002$), ke 8 ($p = 0,001$), dan ke 12 ($p = 0,03$).
7. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril pada *Expanded Composite* (Okumura et al., 2016)
Expanded composite merupakan analisis dengan perluasan *outcome* selain *outcome* primer (6090 orang), yang dilakukan untuk mengurangi waktu tercapainya 1000 pasien dalam analisis *time-to-first*. Perluasan *outcome* dilakukan dengan menambahkan *outcome* kematian karena kardiovaskular (763 orang), rawat inap HF

(1107 orang), kunjungan gawat darurat (78 orang), dan intensifikasi terapi rawat jalan (361 orang). Hasil penelitian menunjukkan, penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat dalam mengurangi resiko *outcome* primer (HR 0,80), kematian kardiovaskuler (HR 0,80), dan rawat inap HF (HR 0,79). Manfaat sacubitril/valsartan secara konsisten lebih baik pada semua kategori *outcome* dalam *expanded composite* (HR 0,79).

8. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril Berdasarkan Nilai GDF-15 (Bouabdallaoui et al., 2018)
GDF-15 atau *Growth Differentiation Factor-15* merupakan biomarker yang dikaitkan sebagai penanda hasil yang buruk pada pasien gagal jantung (George et al., 2016). Penelitian ini dilakukan pada pasien yang dikategorikan menggunakan nilai GDF-15 sebanyak 1938 orang. Adanya peningkatan 20% GDF-15 linear dengan peningkatan resiko *outcome* primer pada bulan pertama dan bulan kedelapan, dengan hasil yang signifikan pada *outcome* primer ($p < 0,001$), rawat inap HF ($p < 0,001$), kematian karena kardiovaskular ($p < 0,001$), kematian karena semua penyebab ($< 0,001$), kematian HF ($p < 0,001$), dan rawat inap kardiovaskular non-HF ($p = 0,001$). Perubahan nilai GDF-15 pada bulan ke 1 dan 8 tidak berbeda signifikan pada kedua terapi ($p \geq 0,1$). Penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat dibandingkan enalapril namun tidak berbeda bermakna pada *outcome* primer ($p = 0,56$), kematian kardiovaskular ($p = 0,18$), rawat inap HF ($p = 0,28$), dan kematian HF ($p = 0,08$).
9. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril Berdasarkan Perbedaan Usia (Jhund et al., 2015)
Penelitian ini dikategorikan menjadi 4 kelompok pasien, yaitu usia < 55 tahun (1624 pasien), 55-64 tahun (2655 pasien), 65-74 tahun (2557 pasien), dan ≥ 75 tahun (1563 pasien). Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat namun tidak signifikan terhadap seluruh kategori usia pada *outcome* primer ($p = 0,94$), kematian karena kardiovaskular ($p = 0,92$), rawat inap HF ($p = 0,81$), dan kematian karena semua penyebab ($p = 0,99$). Pada bulan kedelapan, penggunaan sacubitril/valsartan memiliki skor KCCQ yang lebih baik dibandingkan kelompok enalapril pada seluruh kategori usia ($p = 0,90$).
10. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril Berdasarkan Nilai EF (Solomon et al., 2016)
Nilai *Ejection Fraction* (EF) merupakan salah satu parameter untuk menilai kemampuan fungsi jantung (Sari et al., 2013). Penelitian ini dilakukan pada 5 kelompok pasien yang dikategorikan berdasarkan nilai EF, yaitu $< 17,5\%$ (339 pasien), $17,5\% - < 22,5\%$ (930 pasien), $22,5\% - 27,5\%$ (1500 pasien), $27,5\% - < 32,5\%$ (2486 pasien), dan $\geq 32,5\%$ (3143 pasien). Lama pengamatan dilakukan rata-rata selama 27 bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan nilai EF sebesar 5 poin linier dengan peningkatan resiko *outcome* primer sebesar 9% (HR 1,09; $p < 0,001$), kematian kardiovaskular sebesar 9% (HR 1,09), rawat inap HF sebesar 9% (HR 1,09), dan kematian karena semua penyebab sebesar 7% (HR 1,07). Penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat namun tidak signifikan pada

semua kategori nilai EF terhadap *outcome* primer ($p=0,87$), kematian kardiovaskular ($p=0,55$), rawat inap HF ($p=0,78$), dan kematian karena semua penyebab ($p=0,93$).

11. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril Berdasarkan *Background* Terapi (Okumura et al., 2016b)

Penelitian ini dibagi menjadi beberapa kategori berdasarkan penggunaan atau tanpa penggunaan *background* terapi yang dilakukan untuk menilai manfaat penggunaan sacubitril/valsartan dan enalapril dengan atau tanpa adanya terapi lainnya. *Background* terapi dibagi menjadi 6 kelompok penggunaan terapi, yaitu penggunaan diuretik (80% pasien), betablocker (93% pasien), *Mineralocorticoid Receptor Antagonists* (4671 pasien), digoksin (2539 pasien), alat defibrilasi (124 pasien), dan pasien dengan revaskularisasi sebelumnya (2640 pasien). Hasil penelitian menunjukkan, penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat pada setiap kelompok namun tidak berbeda signifikan pada *outcome* primer ($p>0,1$) dan kematian karena kardiovaskular ($p>0,3$).

12. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril Berdasarkan Penyebab Kematian (Desai et al., 2015)

Penelitian dilakukan untuk menilai *outcome* penggunaan sacubitril/valsartan berdasarkan penyebab kematian. Kategori penyebab kematian dibagi menjadi 2 kelompok utama, yaitu kematian karena kardiovaskular (1546 orang) dan kematian karena non kardiovaskular (295 orang). Periode *follow up* dilakukan selama 27 bulan. Hasil penelitian menunjukkan, kematian tertinggi disebabkan oleh kardiovaskular (80,9%). Mayoritas penyebab kematian karena kardiovaskular dikarenakan oleh kematian mendadak (44,8%) dan kematian karena perburukan HF (26,5%). Penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat dalam menurunkan resiko kematian karena semua penyebab (HR 0,84) dan kematian karena kardiovaskular (HR 0,80; $p<0,001$). Pada masing-masing kategori kematian karena kardiovaskular, sacubitril/valsartan lebih bermanfaat secara signifikan dalam menurunkan resiko kematian pada kematian mendadak (HR 0,80; $p=0,008$), kematian karena perburukan HF (HR 0,79; $p=0,034$), dan alasan kardiovaskuler lain (HR 0,81; $P=0,045$). Pada kematian karena non kardiovaskular, penggunaan sacubitril/valsartan dibandingkan dengan enalapril memiliki nilai HR 1,09 ($p=0,53$).

13. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril Berdasarkan Etiologi Pasien (Balmforth et al., 2019)

Penelitian ini mengkategorikan pasien berdasarkan etiologi pasien gagal jantung, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu iskemik (5036 pasien) dan non iskemik (3363 pasien). Etiologi non iskemik dibagi menjadi kardiomiopati dilatasi idiopatik (1595 pasien), hipertensi (968 pasien), dan karena penyebab lainnya (800 pasien). Etiologi merupakan salah satu aspek yang dapat digunakan untuk menentukan pilihan terapi. Hasil penelitian menunjukkan, pasien iskemik lebih berpotensi meningkatkan resiko kejadian *outcome* primer, kematian kardiovaskular, kematian karena semua penyebab, dan rawat inap HF namun tidak berbeda signifikan dengan etiologi lainnya. Penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat pada setiap kelompok namun tidak berbeda signifikan pada *outcome* primer ($p=0,11$) dan kematian karena kardiovaskular ($p=0,55$).

14. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril pada Pasien dengan Skor KCCQ (Chandra et al., 2018)

KCCQ digunakan untuk mengukur aktivitas fisik dan sosial pasien gagal jantung. Pada penelitian ini, pasien yang menyelesaikan kuesioner KCCQ berjumlah 7618 pasien. Hasil penelitian menunjukkan, pada bulan ke-8 penggunaan sacubitril/valsartan lebih baik secara signifikan pada semua kategori aktivitas fisik dan sosial kecuali pada aktivitas berpakaian sendiri ($p=0,59$), mandi ($p=0,15$), dan menaiki tangga tanpa berhenti ($p=0,10$). Sedangkan pada bulan ke-36, penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat secara bermakna pada seluruh kategori aktivitas fisik dan sosial kecuali pada berpakaian sendiri ($p=0,14$). Selain dipengaruhi oleh penggunaan terapi, skor KCCQ juga dipengaruhi oleh peningkatan nilai BMI, usia, kelas NYHA, NT-proBNP, jenis kelamin perempuan, dan adanya riwayat penyakit sebelumnya.

15. Efektivitas Sacubitril/Valsartan vs Enalapril pada Pasien dengan Kejadian Readmisi (Mogensen et al., 2018)

Kejadian rawat inap kembali (readmisi) merupakan salah satu *outcome* yang digunakan untuk membandingkan efektivitas terapi pada pasien gagal jantung. Hasil penelitian menunjukkan, penggunaan sacubitril/valsartan menurunkan resiko kejadian rawat inap HF, baik rawat inap pertama maupun readmisi. Pasien yang mengalami readmisi pada kelompok sacubitril/valsartan sebanyak 170 orang dan pada kelompok enalapril sebanyak 240 orang (HR 79; $p<0,001$). Pada penelitian ini, analisis data dilakukan dengan beberapa model. Berdasarkan metode insiden kumulatif dan metode *Ghosh dan Lin*, resiko kejadian *outcome* primer dan rawat inap HF lebih rendah pada kelompok sacubitril/valsartan dan berdasarkan model *joint frailty*, sacubitril/valsartan menurunkan resiko rawat inap gagal jantung berulang (kematian kardiovaskuler diperhitungkan) dengan nilai RR 0,75 ($p<0,001$). Sacubitril/valsartan lebih menurunkan kejadian readmisi sesuai dengan model *Lin, Wei, Ying and Yang* atau LWYY (RR 0,78; $p<0,001$), model *Wei, Lin and Weissfeld* atau WLW (HR 0,79; $p<0,001$), dan model binomial negatif (RR 0,77; $p<0,001$).

Berdasarkan penelitian PARADIGM-HF dan analisis lanjutannya, perbandingan efektivitas terapi ARNI dibagi berdasarkan penurunan resiko kematian dan readmisi, serta peningkatan kualitas hidup.

1. Efektivitas sacubitril/valsartan dalam menurunkan resiko kematian

Penyebab kematian pada pasien gagal jantung dibagi menjadi kematian karena kardiovaskular dan kematian karena semua penyebab. Pada penelitian PARADIGM-HF, ditambahkan *outcome* primer, yang merupakan gabungan antara kematian karena kardiovaskular dan rawat inap HF. Kematian merupakan titik akhir secara klinis yang bersifat objektif, relatif mudah dinilai, dan dapat diperoleh secara retrospektif (Allen and Spertus, 2013). Manfaat bermakna penggunaan sacubitril/valsartan dilihat dari kematian karena kardiovaskular didapatkan pada penelitian McMurray et al (2014), resiko perkembangan klinis pasien (Packer et al, 2015), dan penyebab kematian (Desai et al, 2015). Penggunaan sacubitril/valsartan bermanfaat untuk menurunkan resiko kematian karena semua penyebab secara

signifikan pada penelitian McMurray et al (2014) dan resiko perkembangan klinis pasien (Packer et al, 2015). Manfaat penggunaan sacubitril/valsartan dalam *outcome* primer signifikan pada penelitian McMurray et al (2014), pasien dengan skor MAGGIC dan EMPHASIS-HF (Simpson et al, 2015), resiko perkembangan klinis pasien (Packer et al, 2015), dan background terapi (Okumura et al., 2016).

2. Efektivitas sacubitril/valsartan dalam menurunkan angka re-admisi
Manfaat penggunaan terapi pada pasien gagal jantung salah satunya dapat dilihat dari kejadian readmisi (Krive et al., 2014). Adanya readmisi dikaitkan dengan adanya perburukan gejala atau penurunan status klinis (Volz et al., 2011). Penurunan angka readmisi dapat mengurangi biaya sistem perawatan kesehatan (Van Spall et al., 2017). Pada penelitian Packer et al (2015), disebutkan bahwa pasien dengan minimal 2 kali rawat inap pada kelompok enalapril sebanyak 240 pasien dan pada kelompok sacubitril/valsartan sebanyak 170 pasien ($p < 0,001$). Penggunaan sacubitril/valsartan dapat menurunkan kejadian rawat inap pertama dan berulang pada pasien gagal jantung (Mogensen et al., 2018).
3. Efektivitas sacubitril/valsartan dalam meningkatkan kualitas hidup
Penelitian McMurray et al (2014) dan Packer et al (2015) menunjukkan bahwa penggunaan enalapril memiliki nilai KCCQ yang lebih rendah dibandingkan dengan sacubitril/valsartan. Perbedaan kedua kelompok signifikan dengan nilai $p < 0,05$. Berdasarkan penelitian oleh (Chandra et al., 2018), penggunaan sacubitril/valsartan memiliki skor yang lebih baik pada sebagian besar aktivitas fisik dan sosial dibandingkan kelompok enalapril. Semakin tinggi skor pada KCCQ, menandakan semakin baik penilaian kualitas hidup pasien (Allen and Spertus, 2013).

KETERBATASAN

Pada penelitian ini, pencarian artikel hanya menggunakan 2 database saja. Artikel yang digunakan terbatas pada artikel yang bebas akses atau tidak berbayar. Artikel yang didapatkan terbatas pada PARADIGM-HF saja.

SIMPULAN

Penggunaan sacubitril/valsartan lebih bermanfaat dibandingkan enalapril pada pasien gagal jantung dalam menurunkan resiko kematian karena kardiovaskular berdasarkan hasil penelitian utama, resiko perkembangan klinis pasien, dan penyebab kematian pasien; dan menurunkan resiko kematian karena semua penyebab berdasarkan hasil penelitian utama dan resiko perkembangan klinis pasien; serta dapat menurunkan angka kejadian rawat inap kembali dan meningkatkan sebagian besar aktivitas fisik dan sosial pasien.

REFERENSI

- Aldredge, B.K., 2013, *Applied therapeutics: The clinical use of drugs*, 10th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Allen, L.A., Spertus, J.A., 2013, End points for comparative effectiveness research in heart failure, *Heart Failure Clinics*, 9: 15–28. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.09.002>
- Ambrosy, A.P., Vaduganathan, M., Mentz, R.J., Greene, S.J., Subacius, H., Konstam, M.A., Maggioni, A.P., Swedberg, K., Gheorghide, M., 2013, Clinical profile and prognostic value of low systolic

- blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure: Outcome study with tolvaptan (EVEREST) trial, *American Heart Journal*, 165: 216–225. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.11.004>
- Balmforth, C., Simpson, J., Shen, L., Jhund, P.S., Lefkowitz, M., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M.R., Packer, M., McMurray, J.J.V., 2019, Outcomes and effect of treatment according to etiology in HFrEF, *JACC: Heart Failure* 7:457–465. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.02.015>
- Böhm, M., Young, R., Jhund, P.S., Solomon, S.D., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Swedberg, K., Zile, M.R., Packer, M., McMurray, J.J.V., 2017, Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF, *European Heart Journal* 38:1132–1143. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>
- Bouabdallaoui, N., Claggett, B., Zile, M.R., McMurray, J.J.V., O'Meara, E., Packer, M., Prescott, M.F., Swedberg, K., Solomon, S.D., Rouleau, J.L., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees, 2018, Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial, *Eur J Heart Fail* 20:1701–1709. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1301>
- Bratsos, S., 2019, Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in the treatment of chronic heart failure: a review of landmark trials, *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.3913>
- Buggey, J., Mentz, R.J., DeVore, A.D., Velazquez, E.J., 2015, Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure: mechanistic action and clinical impact, *Journal of Cardiac Failure*, 21:741–750. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.07.008>
- Chandra, A., Lewis, E.F., Claggett, B.L., Desai, A.S., Packer, M., Zile, M.R., Swedberg, K., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Lefkowitz, M.P., Katova, T., McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., 2018, Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 3:498–505. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0398>
- Collier, T.J., Pocock, S.J., McMurray, J.J.V., Zannad, F., Krum, H., van Veldhuisen, D.J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pitt, B., 2013, The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: Insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial, *European Heart Journal* 34:2823–2829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv247>
- Desai, A.S., McMurray, J.J.V., Packer, M., Swedberg, K., Rouleau, J.L., Chen, F., Gong, J., Rizkala, A.R., Brahim, A., Claggett, B., Finn, P.V., Hartley, L.H., Liu, J., Lefkowitz, M., Shi, V., Zile, M.R., Solomon, S.D., 2015, Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor lcz696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients, *Eur. Heart J.*, 36:1990–1997. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv186>
- Dézsai, C.A., 2014, Differences in the clinical effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a critical review of the evidence, *Am. J. Cardiovasc Drugs* 14, 167–173. <https://doi.org/10.1007/s40256-013-0058-8>
- Ellahham, S., 2018, Sacubitril/Valsartan in Management of Heart Failure: A Review of Safety, Efficacy and Cost-Effectiveness. *Cardiovasc Pharm Open Access* 07. <https://doi.org/10.4172/2329-6607.1000250>
- Fröhlich, H., Henning, F., Täger, T., Schellberg, D., Grundtvig, M., Goode, K., Corletto, A., Kazmi, S., Hole, T., Katus, H. A., Atar, D., Cleland, J. G. F., Agewall, S., Frankenstein, L., & Clark, A. L. (2018). Comparative effectiveness of enalapril, lisinopril, and ramipril in the treatment of patients with chronic heart failure: A propensity score-matched cohort study. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 4(2): 82–92. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx013>
- George, M., Jena, A., Srivatsan, V., Muthukumar, R., Dhandapani, V., 2016, GDF 15 - A Novel biomarker in the offing for heart failure, *CCR* 12:37–46. <https://doi.org/10.2174/1573403X1266616011125304>
- Jhund, P.S., Fu, M., Bayram, E., Chen, C.-H., Negrusz-Kawecka, M., Rosenthal, A., Desai, A.S., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M.R., McMurray, J.J.V., Packer, M., 2015, Efficacy and Safety of lcz696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF, *Eur Heart J* 36:2576–2584. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv330>
- Kemenkes RI, 2018. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Balitbang, Jakarta.
- Kemenkes RI, 2013. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Balitbang, Jakarta.
- Konstam, M.A., Neaton, J.D., Dickstein, K., Drexler, H., Komajda, M., Martinez, F.A., Riegger, G.A., Malbecq, W., Smith, R.D., Guptha, S., Poole-Wilson, P.A., 2009. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL Study): A randomised, double-blind trial, *The Lancet*, 374:1840–1848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61913-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61913-9)
- Kristensen, S.L., Preiss, D., Jhund, P.S., Squire, I., Cardoso, J.S., Merkely, B., Martinez, F., Starling, R.C., Desai, A.S., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M.R., McMurray, J.J.V., Packer, M., 2016. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: Insights from prospective comparison of arni with acei to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 9. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>

- Krive, J., Shoolin, J.S., Zink, S.D., 2014. Effectiveness of evidence-based congestive heart failure (CHF) CPOE Order Sets Measured by Health Outcomes 10.
- Li, B., Zhao, Y., Yin, B., Helian, M., Wang, X., Chen, F., Zhang, H., Sun, H., Meng, B., An, F., 2017, Safety of The neprilysin/renin-angiotensin system inhibitor LCZ696, *Oncotarget*, 8. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18312>
- McMurray, John J. V., Packer, M., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M.R., on behalf of the PARADIGM-HF Committees Investigators, 2014, Baseline Characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF), *Eur. J. Heart Fail* 16:817–825. <https://doi.org/10.1002/ejhf.115>
- McMurray, J.J.V., Packer, M., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M.R., on behalf of the PARADIGM-HF Committees and Investigators, 2013, Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: Rationale for and design of the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact, *European Journal of Heart Failure*, 15:1062–1073. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft052>
- McMurray, John J.V., Packer, M., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M.R., 2014, Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure, *N Engl. J. Med.* 371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- Menendez, J.T., 2016, The mechanism of action of LCZ696, *Cardiac Failure Review*, 2:40. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:1:1>
- Mogensen, U.M., Gong, J., Jhund, P.S., Shen, L., Køber, L., Desai, A.S., Lefkowitz, M.P., Packer, M., Rouleau, J.L., Solomon, S.D., Claggett, B.L., Swedberg, K., Zile, M.R., Mueller-Velten, G., McMurray, J.J.V., 2018. Effect of Sacubitril/valsartan on recurrent events in the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF): Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events, *Eur. J. Heart Fail* 20:760–768. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1139>
- Okumura, N., Jhund, P.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Swedberg, K., Zile, M.R., Solomon, S.D., Packer, M., McMurray, J.J.V., 2016a, Importance of Clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: Evidence from the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Circulation*, 133:2254–2262. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020729>
- Okumura, N., Jhund, P.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Swedberg, K., Zile, M.R., Solomon, S.D., Packer, M., McMurray, J.J.V., 2016b, Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure) according to background therapy. *Circ. Heart Fail*, 9. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003212>
- Packer, M., McMurray, J.J.V., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M., Andersen, K., Arango, J.L., Arnold, J.M., Böhlhávek, J., Böhm, M., Boytsov, S., Burgess, L.J., Cabrera, W., Calvo, C., Chen, C.-H., Dukat, A., Duarte, Y.C., Erglis, A., Fu, M., Gomez, E., González-Medina, A., Hagège, A.A., Huang, J., Katova, T., Kiatchoosakun, S., Kim, K.-S., Kozan, Ö., Llamas, E.B., Martinez, F., Merkely, B., Mendoza, I., Mosterd, A., Negrusz-Kawecka, M., Peuhkurinen, K., Ramires, F.J.A., Refsgaard, J., Rosenthal, A., Senni, M., Sibulo, A.S., Silva-Cardoso, J., Squire, I.B., Starling, R.C., Teerlink, J.R., Vanhaecke, J., Vinereanu, D., Wong, R.C.-C., 2015. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure, *Circulation*, 131: 54–61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748>
- Ruilope, L.M., Dukat, A., Böhm, M., Lacourcière, Y., Gong, J., Lefkowitz, M.P., 2010. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study, *The Lancet*, 375:1255–1266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61966-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61966-8)
- Sari, P.R., Rampengan, S.H., Panda, A.L., 2013. Hubungan kelas NYHA dengan fraksi ejeksi pada pasien gagal jantung kronik di BLU/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. eCI 1. <https://doi.org/10.35790/ecl.1.2.2013.3266>
- Sartipy, U., Dahlström, U., Edner, M., Lund, L.H., 2014. Predicting survival in heart failure: Validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51 043 patients from the swedish heart failure registry: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51 043 patients. *Eur. J. Heart Fail*, 16, 173–179. <https://doi.org/10.1111/ejhf.32>
- Savarese, G., Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Insitutet, Stockholm, Sweden, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Lund, L.H., Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Insitutet, Stockholm, Sweden, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 03, 7. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>
- Savarese, G., Edner, M., Dahlström, U., Perrone-Filardi, P., Hage, C., Cosentino, F., Lund, L.H., 2015, Comparative associations between angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and their combination, and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection

- fraction. *International Journal of Cardiology*, 199:415–423. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.051>
- Simpson, J., Jhund, P.S., Silva Cardoso, J., Martinez, F., Mosterd, A., Ramires, F., Rizkala, A.R., Senni, M., Squire, I., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Shi, V.C., Desai, A.S., Rouleau, J.L., Swedberg, K., Zile, M.R., McMurray, J.J.V., Packer, M., Solomon, S.D., 2015, Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores, *Journal of the American College of Cardiology*, 66:2059–2071. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.878>
- Solomon, S.D., Claggett, B., Desai, A.S., Packer, M., Zile, M., Swedberg, K., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Starling, R.C., Kozan, Ö., Dukat, A., Lefkowitz, M.P., McMurray, J.J.V., 2016a, Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) Trial, *Circ Heart Fail*, 9. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744>
- Solomon, S.D., Claggett, B., Packer, M., Desai, A., Zile, M.R., Swedberg, K., Rouleau, J., Shi, V., Lefkowitz, M., McMurray, J.J.V., 2016b, Efficacy of Sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation. *JACC: Heart Failure* 4:816–822. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.002>
- Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Anand, I.S., Ge, J., Lam, C.S.P., Maggioni, A.P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M.A., Pieske, B., Redfield, M.M., Rouleau, J.L., van Veldhuisen, D.J., Zannad, F., Zile, M.R., Desai, A.S., Claggett, B., Jhund, P.S., Boytsov, S.A., Comin-Colet, J., Cleland, J., Düngen, H.-D., Goncalvesova, E., Katova, T., Kerr Saraiva, J.F., Lelonek, M., Merkely, B., Senni, M., Shah, S.J., Zhou, J., Rizkala, A.R., Gong, J., Shi, V.C., Lefkowitz, M.P., 2019, Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction, *N Engl. J. Med.* 381:1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
- Tai, C., Gan, T., Zou, L., Sun, Y., Zhang, Y., Chen, W., Li, J., Zhang, J., Xu, Y., Lu, H., Xu, D., 2017, Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials, *BMC Cardiovasc Disord* 17:257. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0686-z>
- Tang, A.S.L., Wells, G.A., Talajic, M., Arnold, M.O., Sheldon, R., Connolly, S., Hohnloser, S.H., Nichol, G., Birnie, D.H., Sapp, J.L., Yee, R., Healey, J.S., Rouleau, J.L., 2010, Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl. J. Med.* 363:2385–2395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540>
- The SOLVD Investigators, Yusuf, Salim, Pitt, Bertram, Davis, Clarence, Hood, William, Cohn, Jay, 1991, Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl. J. Med.*, 325:293–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
- Van Spall, H.G.C., Rahman, T., Mytton, O., Ramasundarahettige, C., Ibrahim, Q., Kabali, C., Coppens, M., Brian Haynes, R., Connolly, S., 2017, Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: A Systematic review and network meta-analysis: comparative effectiveness of transitional care services in patients hospitalized with heart failure, *Eur. J. Heart Fail* 19:1427–1443. <https://doi.org/10.1002/ejhf.765>
- Vardeny, O., Claggett, B., Packer, M., Zile, M.R., Rouleau, J., Swedberg, K., Teerlink, J.R., Desai, A.S., Lefkowitz, M., Shi, V., McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., 2016, Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: The PARADIGM-HF Trial, *Eur. J. Heart Fail*, 18:1228–1234. <https://doi.org/10.1002/ejhf.580>
- Volz, A., Schmid, J.-P., Zwahlen, M., Kohls, S., Saner, H., Barth, J., 2011, predictors of readmission and health related quality of life in patients with chronic heart failure: a comparison of different psychosocial aspects, *J. Behav. Med.*, 34:13–22. <https://doi.org/10.1007/s10865-010-9282-8>
- Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Drazner, M.H., Fonarow, G.C., Geraci, S.A., Horwich, T., Januzzi, J.L., Johnson, M.R., Kasper, E.K., Levy, W.C., Masoudi, F.A., McBride, P.E., McMurray, J.J.V., Mitchell, J.E., Peterson, P.N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L.W., Tang, W.H.W., Tsai, E.J., Wilkoff, B.L., 2013, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 62, e147–e239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>
- Yancy, C.W., WRITING COMMITTEE MEMBERS, Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Colvin, M.M., Drazner, M.H., Filippatos, G., Fonarow, G.C., Givertz, M.M., Hollenberg, S.M., Lindenfeld, J., Masoudi, F.A., McBride, P.E., Peterson, P.N., Stevenson, L.W., Westlake, C., 2016, 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: An update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America, *Circulation* 134. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435>

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada apt. Masita Wulandari S., M. Sc. Serta Dr. apt. Sarmoko, M.Sc. yang telah memberikan masukan dalam proses penyempurnaan penelitian ini.

KONTRIBUSI PENULIS

JSM berperan dalam membuat konsep, mengumpulkan data, dan membahas hasil penelitian. LM dan NEE berkontribusi dalam merancang konsep penelitian, review artikel, dan penulisan naskah publikasi.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2021