

Perbandingan Luaran Klinik Penggunaan Sacubitril-Valsartan dengan ARB pada Pasien Gagal Jantung

Comparison of Clinical Outcome Sacubitril-valsartan versus ARB in Heart Failure Patients

Febriana Trisnaputri Rahajeng¹, Fita Rahmawati^{2*}, Probosuseno Probosuseno³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Ilmu Penyakit Dalam Divisi Geriatri FKKMK, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Fita Rahmawati: Email: rahmawati_f@ugm.ac.id

Submitted: 26-06-2021

Revised: 23-07-2021

Accepted: 23-07-2021

ABSTRAK

Sacubitril-valsartan merupakan kelas pertama golongan *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI) yang direkomendasikan sebagai pengganti *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEI) untuk menurunkan resiko kejadian hospitalisasi akibat penyakit kardiovaskuler dan kematian pada pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi yang masih bergejala walaupun sudah mendapatkan terapi optimal. Penelitian ini bertujuan membandingkan luaran klinik penggunaan terapi sacubitril-valsartan dengan ARB pada pasien gagal jantung. Penelitian ini menggunakan rancangan kohort retrospektif melibatkan 105 pasien dengan diagnosis gagal jantung dengan LVEF $\leq 40\%$ yang terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok terapi sacubitril-valsartan (26 orang) dan ARB (79 pasien) di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Data penelitian diperoleh dari rekam medik pasien tahun 2018-2019. Luaran klinik berupa kejadian hospitalisasi akibat penyakit kardiovaskuler dan *adverse event* yang diamati dalam waktu enam bulan sejak pertama kali diresepkan. Hubungan antara jenis terapi dengan luaran klinik dianalisis menggunakan *Chi-square*, analisis *Kaplan-Meier* dan *cox regression*. Hasil penelitian menunjukkan hospitalisasi akibat penyakit kardiovaskuler terjadi pada 80,7% kelompok sacubitril-valsartan dan 69,6% kelompok ARB ($p=0,383$). Pada analisis *Kaplan-Meier* didapatkan *mean survival time* kejadian hospitalisasi akibat penyakit kardiovaskuler kelompok sacubitril-valsartan 12,7 minggu dan ARB 15 minggu, dimana kelompok sacubitril-valsartan lebih cepat mengalami kejadian hospitalisasi namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,178$; HR (95% CI): 0,717[0,433-1,186]). *Adverse events* yang timbul dari penggunaan sacubitril-valsartan berupa peningkatan serum kreatinin (satu kejadian), sedangkan pada ARB ditemukan peningkatan serum kreatinin (tujuh kejadian) dan hiperkalemi (lima kejadian). Luaran klinik kedua regimen memberikan hasil yang sama, pertimbangan biaya dan kondisi klinik pasien diperlukan sebagai dasar dalam pemilihan regimen

Kata kunci: *adverse-events*; ARB; hospitalisasi; sacubitril-valsartan

ABSTRACT

Sacubitril-valsartan is the first drug in class *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI) that recommended as a replacement for *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEI) who remain symptomatic despite optimal treatment. The purpose of this study was to compare the clinical outcome (heart failure hospitalization and adverse events of sacubitril-valsartan versus ARB therapy) in heart failure patients. This study used an observational retrospective cohort study design, involving 105 heart failure patients with LVEF $< 40\%$, consisting of 26 patients with Sacubitril-valsartan and 79 patients with ARB. The data was obtained from the medical records patients from 2018 to 2019 in RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. The clinical outcome were heart failure hospitalization and adverse events that observed within six months of first prescribing. Data analysis were processed using the Chi-square statistical test, Kaplan-meier survival test and cox regression. The study showed that heart failure hospitalization in Sacubitril-valsartan group (80,7%) versus ARB group (69,6%) ($p=0,383$). From the survival analysis showed that mean survival time with sacubitril valsartan (12,7 weeks) and ARB (15 weeks), but not statistically significant ($p=0,178$; HR(95% CI): 0,717[0,433-1,186]). The adverse events associated with the use of sacubitril-valsartan was elevated creatinine serum (one case) and ARB group were elevated creatinine serum (seven cases) and

hyperkalemia (five cases). The clinical outcome of both regimens gave the same results, consideration of cost and the patient's clinical condition is needed as a basis for selecting the regimen. **Keywords:** ARB; adverse events; hospitalization; sacubitril-valsartan

PENDAHULUAN

Gagal jantung merupakan penyakit yang bersifat progresif dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi baik di negara maju maupun negara berkembang. Gagal jantung merupakan masalah global dengan perkiraan prevalensi sekitar 38 juta pasien di seluruh dunia. Jumlah ini akan meningkat seiring dengan bertambahnya populasi di dunia (Braunwald, 2015). Gagal jantung juga masih menjadi masalah kesehatan utama di Asia. Prevalensi terjadinya gagal jantung di Asia sekitar 1% hingga 3%. Di Indonesia prevalensi terjadinya gagal jantung sebesar 5% (Reyes dkk., 2016).

Tingkat hospitalisasi karena gagal jantung umumnya masih tinggi. Pasien gagal jantung di Asia umumnya menghabiskan lama perawatan di rumah sakit antara 5 sampai 12,5 hari dan tingkat readmisi dalam 30 hari setelah perawatan antara 3% hingga 15%. Di Indonesia tingkat readmisi dalam 30 hari sebesar 7% dengan rata-rata biaya perawatan gagal jantung di rumah sakit sekitar 813 US dolar (Reyes dkk., 2016).

Keberhasilan dalam terapi gagal jantung dipengaruhi oleh banyak hal diantaranya adalah penggunaan terapi farmakologi. Terapi farmakologi untuk mengatasi gejala klinis gagal jantung termasuk penggunaan sediaan diuretik untuk mengatasi gejala kongestif dan terapi modifikasi seperti *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*

(ACEI) atau *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARB), *beta blockers*, *mineralocorticoid receptor antagonists*, *Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor* (ARNI), dan ivabradine. Obat-obatan ini diketahui dapat menurunkan tingkat hospitalisasi dan meningkatkan ketahanan hidup ketika digunakan sesuai dengan spesifikasi pada pedoman terapi (Ponikowski dkk., 2016).

Sacubitril-valsartan merupakan kelas pertama golongan ARNI yang direkomendasikan sebagai pengobatan baru untuk pasien HFrEF pada pedoman *European Society for Cardiology* (ESC) 2016 dan *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) 2016.

Penggunaan sacubitril-valsartan lebih unggul daripada enalapril dalam mengurangi kejadian kematian kardiovaskuler dan hospitalisasi karena gagal jantung sebesar 21% (McMurray dkk., 2014). ARNI telah disetujui untuk digunakan pada pasien HFrEF dan dapat digunakan sebagai substitusi penggunaan ACEI atau ARB, akan tetapi penggunaan ARNI dikaitkan dengan resiko hipotensi, insufisiensi ginjal, dan mungkin menyebabkan angioedema (Yancy dkk., 2016). Di Indonesia terapi sacubitril-valsartan baru digunakan beberapa tahun terakhir ini. Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui efikasi dan kemananan penggunaan sacubitril-valsartan pada pasien gagal jantung di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan luaran klinik penggunaan terapi sacubitril-valsartan dengan ARB pada pasien gagal jantung.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan kohort retrospektif. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komite etik FKKMK UGM No. KE/FK/1085/EC/2020. Penelitian menggunakan data rekam medis pasien dengan diagnosis gagal jantung yang mendapatkan terapi kombinasi sacubitril-valsartan atau terapi ARB, kemudian dilakukan *follow up* selama enam bulan.

Subjek dan Sampel Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien gagal jantung di rumah sakit RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang dirawat dalam kurun waktu tahun 2018-2019. Kriteria inklusi adalah pasien gagal jantung usia ≥ 18 tahun dengan LVEF $\leq 40\%$, pasien yang mendapatkan obat sacubitril-valsartan atau ARB, data rekam medik lengkap dalam waktu enam bulan sejak pertama kali diresepkan obat tersebut. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan gagal ginjal terminal, kelainan jantung kongenital, kelainan katup jantung, penyakit keganasan, autoimun, dan HIV.

Jumlah subjek penelitian yang memenuhi kriteria didapatkan 26 pasien dengan terapi sacubitril-valsartan dan 79 pasien dengan terapi

ARB, sehingga total jumlah sampel dalam penelitian ini 105 pasien. Metode *total population sampling* digunakan pada penelitian ini, dimana pasien yang memenuhi kriteria pada periode pengamatan tersebut digunakan sebagai sampel penelitian

Luaran Klinik

Luaran klinik berupa kejadian hospitalisasi akibat penyakit kardiovaskuler dan *adverse events* yang terjadi selama periode pengamatan. Kejadian hospitalisasi dan *adverse events* dihitung mulai dari peresepan pertama penggunaan obat tersebut hingga enam bulan pengamatan pada periode 2018-2019. Luaran berupa hospitalisasi dapat dipengaruhi oleh beberapa hal diantaranya jenis kelamin, usia, komorbid dan persistensi penggunaan obat. Faktor-faktor tersebut selanjutnya dianalisis sebagai variabel pengganggu. Sedangkan *adverse events* yang diamati berupa kejadian hipotensi (tekanan darah sistolik < 100 mmHg), hiperkalemi (> 5,5 mmol/L), peningkatan serum kreatinin (≥ 2 mg/dl), batuk, dan angioedema. *Adverse events* yang ditemukan kemudian dilakukan analisis menggunakan metode kausalitas WHO.

Analisis Statistik

Metode *Chi-square*, regresi logistik sederhana, *Kaplan-meier* dan *cox-regression* digunakan untuk menganalisis hubungan antara jenis terapi dengan luaran klinik hospitalisasi akibat penyakit kardiovaskuler. Uji regresi logistik sederhana digunakan untuk mengevaluasi hubungan faktor risiko yang mungkin berpengaruh terhadap luaran hospitalisasi. Sedangkan analisis *Kaplan-meier* digunakan untuk melihat estimasi waktu terjadinya hospitalisasi antar jenis terapi. Seluruh analisis statistik dilakukan dengan program statistik terkomputerisasi. Hasil analisis dikatakan bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Gambaran karakteristik pasien gagal jantung sebagai subjek penelitian terlihat pada Tabel I. Pada penelitian dari 105 subjek yang dianalisis, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (63,8 %). Karakteristik jenis kelamin subjek penelitian pada kedua kelompok setara yang ditunjukkan secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna ($p = 0,245$). Hal ini

sebanding dengan penelitian di Asia dimana prevalensi kejadian HFrEF pada kelompok laki-laki lebih besar daripada perempuan (Gomez-Soto dkk., 2011; Reyes dkk., 2016).

Berdasarkan data tabel I diketahui bahwa hampir seluruh subjek memiliki komorbid (90,5 %) dan sisanya dengan penyakit gagal jantung kronis saja. Penyakit komorbid kardiovaskuler yang terbanyak adalah sindrom koroner akut, kemudian fibrilasi atrium dan hipertensi. Pada penelitian mengenai demografi kejadian gagal jantung di Asia disebutkan bahwa sindrom koroner akut (70%) merupakan penyebab terbanyak penyakit gagal jantung dibandingkan dengan hipertensi (29%), sedangkan faktor risiko lain seperti diabetes mellitus dan dislipidemi juga umum terjadi pada populasi pasien gagal jantung di Asia (Reyes dkk., 2016).

Luaran Klinik Hospitalisasi

Hasil penelitian didapatkan 80,7% subjek kelompok sacubitril-valsartan mengalami hospitalisasi akibat penyakit kardiovaskuler sedangkan kelompok ARB sebesar 69,6%, namun hal ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,383$). Penggunaan sacubitril-valsartan dibandingkan dengan ACEI/ARB dikaitkan dengan risiko yang lebih rendah pada tingkat kematian dan hospitalisasi (dengan keseluruhan penyebab), tetapi tidak dengan hospitalisasi akibat kardiovaskuler ($p=0,26$; HR: 1,07; 95% CI [0,96-1,19]) (Tan dkk., 2020). Pada penelitian di Taiwan menunjukkan bahwa penggunaan sacubitril-valsartan masih lebih superior dalam menurunkan luaran klinik berupa kematian akibat kardiovaskuler dan hospitalisasi akibat perburukan gagal jantung dibandingkan dengan ARB. Pada bagian hospitalisasi akibat perburukan gagal jantung didapatkan 18,9% pasien mengalami hospitalisasi pada kelompok sacubitril-valsartan dan 22,7% pada ARB (HR: 0,75; 95 % CI [0,55-1,02]) (Chang dkk., 2020). Pada penelitian ini didapatkan kelompok sacubitril-valsartan lebih tinggi mengalami hospitalisasi daripada ARB walaupun tidak berbedanya secara statistik. Hal ini mungkin terjadi karena perbedaan populasi dan karakteristik sampel penelitian, jumlah sampel yang terbatas, dan metode penelitian yang berbeda. Tidak adanya perbedaan dalam tingkat hospitalisasi antara kedua kelompok terapi menunjukkan penggunaan keduanya dapat saling

Tabel I. Karakteristik Pasien Gagal Jantung di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Karakteristik	Total N=105	Jumlah (%)		p-value
		Sacubitril-Valsartan (n=26) (%)	ARB (n=79) %	
Jenis Kelamin				
Perempuan	26 (36,2)	5 (19,2)	21 (26,6)	0,245
Laki-laki	79 (63,8)	21 (80,8)	58 (73,4)	
Usia				
< 60 tahun	55 (52,4)	17 (65,4)	38 (48,1)	0,126
≥ 60 tahun	50 (47,6)	9 (34,6)	41 (51,9)	
Komorbid				
Ya	95 (90,5)	22 (84,6)	73 (92,4)	0,135
Tidak	10 (9,5)	4 (15,4)	6 (7,6)	

Keterangan : Uji *Chi-square*

Tabel II. Lama Waktu Hospitalisasi Pasien Gagal Jantung di RSUP Dr. Sardjito

Jenis Terapi	Estimasi Waktu Hospitalisasi		
	Mean Survival Time (minggu)	HR (95% CI)	Log Rank (p)
Sacubitril-valsartan	12,7	0,717	0,178
ARB	15,0	(0,433-1,186)	

menggantikan namun dapat dipilih salah satu terapi dengan beban biaya yang lebih rendah.

Pada penelitian ini juga menunjukkan lama rawat inap rata-rata untuk setiap hospitalisasi akibat penyakit kardiovaskuler pada kelompok sacubitril-valsartan sebesar 4,4 hari dan kelompok ARB sebesar 4,2 hari tidak bermakna secara statistik ($p=0,636$). Pada penelitian lain disebutkan bahwa pasien gagal jantung di Asia umumnya menghabiskan lama perawatan di rumah sakit antara 5 sampai 12,5 hari dan tingkat readmisi dalam 30 hari setelah perawatan antara 3% hingga 15% (Reyes dkk., 2016).

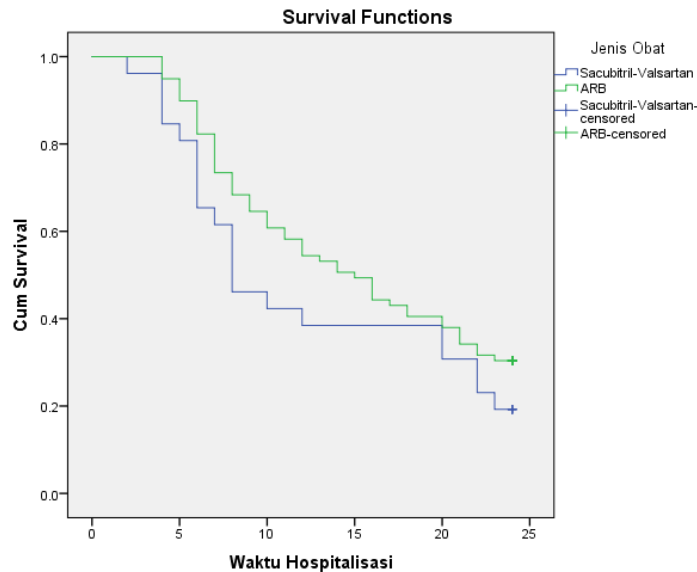
Pada hasil *mean survival time* didapatkan bahwa perkiraan rata-rata kelompok sacubitril-valsartan mengalami hospitalisasi akibat kardiovaskuler 12,7 minggu, sedangkan pada kelompok ARB sebesar 15 minggu. Hasil nilai *log rank* didapatkan nilai signifikansi $> 0,05$, dimana kejadian hospitalisasi antara kedua kelompok tidak bermakna secara statistik. Sedangkan dari hasil *Cox regression* didapatkan nilai *hazard ratio* < 1 dimana tidak ada resiko hospitalisasi yang lebih besar akibat penggunaan jenis terapi.

Penggunaan sacubitril-valsartan secara khusus diberikan pada pasien dengan profil resiko yang tinggi (tingkat komorbiditas dan perburukan penyakit yang lebih parah) pada

terapi gagal jantung. Hal ini mungkin menjadi salah satu resiko terjadinya hospitalisasi yang lebih cepat atau lebih banyak pada terapi sacubitril-valsartan.

Terdapat berbagai macam faktor yang mungkin mempengaruhi luaran klinik hospitalisasi pada kelompok penggunaan obat sacubitril-valsartan maupun ARB.

Dari hasil pengamatan didapatkan lebih dari separuh subjek mengalami hospitalisasi (74,3%). Pada tabel III disebutkan bahwa hospitalisasi pada jenis kelamin laki-laki (73,7%) lebih banyak mengalami kejadian hospitalisasi akibat kardiovaskuler, sedangkan pada jenis kelamin perempuan sebesar 73,1%, namun hasil ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,822$). Demikian pula pada karakteristik umur ($p=0,949$). Pasien dengan komorbid memiliki resiko hospitalisasi yang lebih besar daripada tidak memiliki komorbid, namun hal ini juga tidak bermakna secara statistik ($p=0,549$). Penelitian lain menyebutkan pasien gagal jantung berusia lebih dari 65 tahun memiliki resiko terjadinya hospitalisasi, pasien dewasa tua yang mengalami hospitalisasi akibat gagal jantung lebih beresiko untuk mengalami hospitalisasi ulang, dengan tingkat readmisi dalam satu bulan sebesar sekitar 25% (Dharmarajan dkk., 2013).



Gambar 1. Hospitalisasi Berdasarkan Jenis Terapi

Tabel III. Hubungan Faktor Resiko Pasien dengan Luaran Hospitalisasi

Karakteristik	Hospitalisasi n (%)	Tidak n (%)	p-value	OR (95% CI)
Jenis Kelamin				
Laki-laki	59 (73,7)	21 (26,3)	0,822	0,887 (0,312-2,521)
Perempuan	19 (73,1)	6 (26,9)		
Usia				
< 60 tahun	41 (74,5)	14 (25,5)	0,949	1,029 (0,428-2,471)
≥ 60 tahun	37 (74)	13 (26)		
Komorbid				
Ya	69 (73,4)	25 (26,6)	0,549	0,613 (0,124-3,035)
Tidak	9 (81,8)	2 (18,2)		
Jumlah Komorbid				
> 1	37 (80,4)	9 (19,6)	0,206	0,554 (0,222-1,384)
1	41 (69,5)	18 (30,5)		
Persistensi				
Ya	70 (77,7)	20 (22,3)	0,052	3,062 (0,990-9,476)
Tidak	8 (53,3)	7 (46,7)		

Keterangan : Uji regresi logistik sederhana

Adanya komorbid dapat mengganggu proses diagnosis gagal jantung, memperburuk gejala gagal jantung dan kualitas hidupnya, berkontribusi pada beban hospitalisasi dan kematian, dan mungkin mempengaruhi penggunaan terapi pada gagal jantung. Obat-obatan yang digunakan untuk mengobati komorbid mungkin dapat memperburuk gagal jantung, oleh karena itu pengelolaan komorbiditas merupakan komponen kunci dari

pelayanan pasien gagal jantung secara holistik (Ponikowski dkk., 2016).

Pada kategori persistensi penggunaan obat, didapatkan nilai *medication possession ratio* (MPR) kelompok sacubitril-valsartan ($82,6 \pm 10,7$), sedangkan kelompok ARB ($84,2 \pm 14,4$). Nilai MPR ini menandakan baik pada kelompok sacubitril-valsartan maupun ARB menunjukkan persistensi penggunaan obat yang baik. Hal ini dikarenakan factor penyakit dan komorbiditas

Tabel IV. Luaran *Adverse events* Berdasarkan Jenis Terapi

Kejadian	Sacubitril-valsartan n (%) (n=26)	ARB (n=79) %
Peningkatan serum kreatinin	1 (2,2)	7 (8,9)
Hiperkalemia	0 (0)	5 (3,8)

pasien dimana semua pasien memiliki nilai LVEF $\leq 40\%$, sehingga pasien cenderung persisten dan patuh untuk menggunakan obat. Dari hasil statistik didapatkan bahwa subjek yang persisten menggunakan obat beresiko mengalami hospitalisasi tiga kali daripada yang tidak persisten (OR:3,062; CI [0,990-9,476]), namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,052$).

Luaran Klinik *Adverse events*

Pada pengamatan didapatkan *adverse events* yang teramati yaitu peningkatan serum kreatinin (≥ 2 mg/dl) dan hiperkalemia (≥ 5 mmol/l).

Pada kelompok sacubitril-valsartan teramati satu kejadian peningkatan serum kreatinin (2,2%). Pada kelompok ARB teramati kejadian peningkatan serum kreatinin sebanyak 7 kejadian (8,9%) dan kejadian hiperkalemia sebanyak 5 kejadian (3,8%). Pada pengamatan efek samping hipotensi, batuk, dan angioedema tidak terjadi pada kedua kelompok tersebut.

Penggunaan ARB dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada gagal jantung dengan penurunan fraksi ejsi pada pasien yang intoleran terhadap penggunaan ACEI (Ponikowski dkk., 2016). Intoleransi yang paling sering menyebabkan penggantian ACEI adalah kejadian batuk. Obat golongan ARB juga tidak menghambat kininase sehingga jarang menyebabkan batuk dan angioedema (Yancy dkk., 2016). Pada pasien dengan tekanan darah arteri dan fungsi renal yang tergantung dengan sistem renin angiotensin aldosteron (misalnya stenosis arteri renal), ARB dapat menyebabkan hipotensi, oligouria, azotemia yang progresif, atau gagal ginjal akut. ARB juga mungkin dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien yang menggunakan suplemen kalium atau diuretik hemat kalium (Brunton dkk., 2018).

Pada penggunaan sacubitril-valsartan, secara keseluruhan profil keamanan dapat diprediksi berdasarkan mekanisme aksinya. *Adverse events* yang diantisipasi ditemukan

pada studi PARADIGM-HF, adanya komplikasi klinis, komorbiditas, dan komedikasi kemungkinan akan menyebabkan terjadinya tumpang tindih *adverse events* pada pasien dengan insufisiensi jantung kronis (Ponikowski dkk., 2016). Pada sebuah studi retrospektif, penggunaan sacubitril-valsartan dikaitkan dengan resiko hipotensi yang lebih tinggi (3,4 dibandingkan 2,5 kejadian per 100 orang-tahun, $p=0,022$) dibandingkan dengan ACEI/ARB. Tidak ada perbedaan resiko hiperkalemia yang teramati (0,89 versus dibandingkan 0,84 kejadian per 100 orang-tahun, $p=0,84$), sedangkan kejadian angioedema sangat rendah pada masing-masing kelompok (<11 total kejadian) (Tan dkk., 2020). Pada studi lain disebutkan bahwa dibandingkan dengan studi PARADIGM-HF pada penggunaan sacubitril-valsartan, tingkat *drop out* terkait terjadinya AE lebih tinggi (18% dibandingkan 11%, $p<0,001$). Pada tiga kasus dilaporkan penghentian penggunaan ARNI karena adanya *moderate asymptomatic hyperkalemia*, perubahan fungsi renal, dan *symptomatic hypotension* (Moliner-Abós dkk., 2019).

Identifikasi *adverse events* obat dilakukan menggunakan pendekatan secara kualitatif dengan analisis kausalitas yang dikembangkan oleh WHO. Efek samping yang teramati semua termasuk dalam kategori *possible*, dimana manifestasi efek samping atau hasil uji lab yang abnormal, dilihat dari waktu kejadian masih dapat diterima yaitu bahwa terjadi setelah penggunaan obat, dapat dijelaskan oleh kemungkinan perkembangan atau disebabkan obat lain, dan informasi terkait penghentian obat tidak lengkap atau tidak jelas (Uppsala Monitoring Centre dan WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2000).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel penelitian yang masih terbatas serta peneliti tidak memperhitungkan intensitas dosis dari masing-masing kelompok obat pada pasien gagal jantung. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih

banyak untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan kejadian hospitalisasi ($p > 0.05$) akibat penyakit kardiovaskuler antara pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi Sacubitril-valsartan maupun terapi ARB (HR; 0,717; 95% CI: 0,433-1,186). Efek samping yang teramati pada penggunaan obat berupa peningkatan serum kreatinin dan hiperkalemia. Penelitian lebih lanjut diperlukan dalam jumlah subjek penelitian yang lebih besar untuk mengetahui apakah intensitas dosis penggunaan sacubitril-valsartan berpengaruh terhadap kejadian hospitalisasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Braunwald, E., 2015. The war against heart failure: the Lancet lecture. *The Lancet*, **385**: 812–824.
- Brunton, L.L., Dandan, R.H., dan Knolmann, B.C., 2018. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th ed. Mc Graw Hill, New York.
- Chang, P., Wang, C., Hsiao, F., Wen, M., Huang, C., Chou, C., dkk., 2020. Sacubitril/valsartan vs. angiotensin receptor inhibition in heart failure: a real-world study in Taiwan. *ESC Heart Failure*, **7**: 3003–3012.
- Dharmarajan, K., Hsieh, A.F., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J.S., Horwitz, L.I., dkk., 2013. Diagnoses and Timing of 30-Day Readmissions After Hospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia. *JAMA*, **309**: 355.
- Gomez-Soto, F.M., Andrey, J.L., Garcia-Egido, A.A., Escobar, M.A., Romero, S.P., Garcia-Arjona, R., dkk., 2011. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *International Journal of Cardiology*, **151**: 40–45.
- McMurray, J.J.V., Packer, M., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., dkk., 2014. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **371**: 993–1004.
- Moliner-Abós, C., Rivas-Lasarte, M., Pamies Besora, J., Fluvia-Brugues, P., Solé-González, E., Mirabet, S., dkk., 2019. Sacubitril/Valsartan in Real-Life Practice: Experience in Patients with Advanced Heart Failure and Systematic Review. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **33**: 307–314.
- Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., dkk., 2016. 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. *European Heart Journal*, **37**: 2129–2200.
- Reyes, E.B., Ha, J.-W., Firdaus, I., Ghazi, A.M., Phrommintikul, A., Sim, D., dkk., 2016. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *International Journal of Cardiology*, **223**: 163–167.
- Tan, N.Y., Sangaralingham, L.R., Sangaralingham, S.J., Yao, X., Shah, N.D., dan Dunlay, S.M., 2020. Comparative Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Versus ACE/ARB Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, **8**: 43–54.
- Uppsala Monitoring Centre dan WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2000. *Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Centre*. Uppsala Monitoring Centre, Uppsala.
- Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Colvin, M.M., dkk., 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**: .