

Penghambat Reseptor Angiotensin Neprilysin (ARNi): Artikel Tinjauan

Lauren Pangestu¹, David Christianto Yohanes², Sri Adi Sumiwi¹

¹Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Unit Farmasi, Rumah Sakit Advent Bandung, Bandung, Indonesia

Abstrak

Angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNi) saat ini digunakan untuk pengobatan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF). Selain gagal jantung, obat golongan ARNi telah banyak diteliti potensinya untuk menangani berbagai kondisi penyakit. Sacubitril/valsartan merupakan obat golongan ARNi pertama yang disetujui oleh FDA. Penelitian ini adalah studi literatur yang dilakukan dengan mengumpulkan jurnal ilmiah menggunakan kata kunci “*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)*”, “*sacubitril/valsartan*”, “*heart failure*”, “*hypertension*” menggunakan mesin pencarian Google Scholar dan PubMed dalam rentang waktu 10 tahun terakhir. Hasil yang diperoleh yaitu kombinasi mekanisme kerja dari obat ini telah menunjukkan manfaat klinis yang signifikan dalam pengobatan berbagai penyakit kardiovaskular. Studi klinis menunjukkan efikasi ARNi dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan HFrEF, serta berpotensi untuk menangani berbagai kondisi kardiovaskular lainnya seperti hipertensi, infark miokardium, dan aritmia. Namun, beberapa efek samping seperti hipotensi, hiperkalemia, dan angioedema mungkin dapat terjadi sehingga dalam pemberian obat ARNi diperlukan pertimbangan berdasarkan karakteristik pasien dan faktor risiko yang terkait, serta pemantauan selama pengobatan.

Kata kunci: ARNi, gagal jantung, kardiovaskular

Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi): Review Article

Abstract

Angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNi) is currently used for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). In addition to heart failure, ARNi have been extensively studied for their potential in managing various other disease conditions. Sacubitril/valsartan is the first ARNi approved by the FDA. This study is a literature review conducted by collecting scientific journals with keywords “*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)*”, “*sacubitril/valsartan*”, “*heart failure*”, “*hypertension*” using search engine Google scholar and PubMed in the past ten years. The results of this study show that the combination of mechanisms of action of sacubitril/valsartan has shown significant clinical benefits in the management of various cardiovascular diseases. Clinical studies have demonstrated the efficacy of ARNi in reducing morbidity and mortality in patients with HFrEF, and its potential for various other cardiovascular conditions such as hypertension, myocardial infarction, and arrhythmias. However, several side effects such as hypotension, hyperkalemia, and angioedema may occur, necessitating careful consideration of patient characteristics and associated risk factors, as well as monitoring during the treatment when prescribing ARNi.

Keywords: ARNi, cardiovascular, heart Failure

Korespondensi: Lauren Pangestu, Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia, *email:* lauren19002@mail.unpad.ac.id

Pendahuluan

Penghambat reseptor angiotensin neprilysin (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* [ARNi]) merupakan salah satu agen terapi kardiovaskular baru dengan mekanisme kerja yang memengaruhi dua sistem dalam tubuh secara bersamaan, yaitu *renin-angiotensin* (RAS) dan *natriuretic peptide* (NP) *system*. Sacubitril/valsartan diketahui sebagai obat golongan ARNi pertama yang telah disetujui US Food and Drug Administration (FDA) untuk mengobati gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (*heart failure with reduced ejection fraction* [HFrEF]). Kombinasi cara kerja obat ini dapat memberikan manfaat klinis yang lebih besar dalam pengobatan penyakit kardiovaskular, salah satunya untuk penyakit gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi.¹

Penelitian yang dilakukan oleh McMurray *et al.* (2014) telah membuktikannya melalui hasil uji klinis PARADIGM-HF yang melibatkan pemberian sacubitril/valsartan atau enalapril secara acak kepada 8.442 pasien dengan kondisi gagal jantung (kelas II–IV) dan fraksi ejeksi $\leq 40\%$. Sacubitril/valsartan terbukti lebih efektif dibandingkan dengan enalapril dalam mengurangi risiko kematian dan kemungkinan hospitalisasi akibat gagal jantung.²

Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan yang memiliki angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi, baik di negara maju maupun negara berkembang seperti Indonesia. Penyakit ini telah memengaruhi setidaknya sekitar 26 juta orang di seluruh dunia. Prevalensi gagal jantung meningkat salah satunya diakibatkan oleh meningkatnya angka perokok, tingkat obesitas, diabetes, dan dislipidemia. Adapun penatalaksanaan yang telah diterapkan seperti pemberian *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEi) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) dikombinasikan dengan *beta-*

blocker (BB) dan *mineralocorticoid receptor antagonist* (MRA) tetap tidak menurunkan angka morbiditas dan mortalitas penyakit tersebut.³ Maka, penemuan kombinasi terapi baru seperti penggunaan kombinasi ARB dan dan neprilysin inhibitor (ARNi) dapat menjadi langkah potensial untuk menanggulangi gagal jantung dengan lebih efektif.

Selain penyakit gagal jantung, beberapa penelitian telah menyebutkan bahwa penggunaan ARNi juga terbukti memiliki efek klinis dalam berbagai penyakit kardiovaskular lainnya, seperti hipertensi, gagal ginjal akut, aritmia, pasca infark miokard, dan lain sebagainya.⁴ Oleh karena itu, dalam review ini akan dibahas mengenai aspek farmakologis dari obat golongan ARNi beserta potensinya dalam berbagai penyakit.

Metode

Artikel ini dibuat melalui studi literatur yang dilakukan dengan menggunakan data dari berbagai jurnal yang sudah dipublikasi dan dapat diunduh secara daring di *website* jurnal nasional maupun internasional dengan kata kunci "*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNi)", "*sacubitril/valsartan*", "*heart failure*", "*hypertension*" menggunakan mesin pencarian Google Scholar dan PubMed. Pemilihan jurnal didasarkan pada kriteria inklusi, yaitu jurnal yang dipublikasikan pada rentang waktu 10 tahun terakhir (2014–2024) dan membahas terkait obat golongan ARNi. Sumber data diambil dari sumber primer, yaitu dari hasil penelitian.

Indikasi

Berdasarkan New York Heart Association (NYHA), sacubitril/valsartan diindikasikan untuk lini pertama pengobatan pasien gagal jantung (NYHA kelas II–IV) dengan penurunan fraksi ejeksi (*left ventricular*

ejection fraction [LVEF] $\leq 40\%$). Selain itu, obat ini juga dapat digunakan sebagai terapi pengganti untuk pasien yang tidak merespons dengan baik terhadap terapi yang digunakan sebelumnya, atau dengan kata lain tetap berada dalam NYHA kelas II–IV meskipun telah mendapatkan terapi standar dengan ACEi/ARB, BB, dan MRA. Pasien yang mengganti pengobatan dari ACEi/ARB memerlukan periode *washout* selama 36 jam setelah penghentian obat sebelum kemudian melanjutkan terapi menggunakan sacubitril/valsartan.^{5,6}

Penggunaan obat ARNi perlu mempertimbangkan kondisi pasien dan juga riwayat penggunaan obat pasien sebelumnya. Sebelum memulai terapi, pasien harus memiliki tekanan darah sistolik (*systolic blood pressure* [SBP]) ≥ 100 mmHg dan kadar kalium dalam darah $< 5,5$ mmol/L. Hal ini menunjukkan bahwa pasien harus dalam kondisi stabil sebelum menerima obat tersebut karena sacubitril/valsartan dapat memengaruhi tekanan darah dan kadar kalium dalam tubuh.⁷ Adapun untuk dosis awal yang direkomendasikan untuk pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi adalah 49/51 mg diberikan dua kali sehari. Selanjutnya, peningkatan dosis pasien dapat dilakukan setelah 2–4 minggu, sesuai kondisi pasien, hingga mencapai dosis target sacubitril/valsartan (97/103 mg dua kali sehari).^{6,8}

Sementara itu, jika pasien beralih dari terapi ACEi/ARB ke terapi ARNi, dosis awal sacubitril/valsartan akan disesuaikan dengan regimen yang saat ini diresepkan. Pasien yang menggunakan dosis rendah juga diinisiasi dengan dosis rendah sacubitril/valsartan (24/26 mg diberikan dua kali sehari), sedangkan pasien yang sebelumnya menggunakan dosis sedang atau tinggi diberikan dosis awal sacubitril/valsartan (49/51 mg diberikan dua kali sehari), lalu dosis juga akan ditingkatkan hingga dosis

pemeliharaan 97/103 mg dua kali sehari.^{6,8}

ARNi memiliki efek renoprotektif dengan meningkatkan natriuresis, memperbaiki inflamasi, oksidatif stress dan disfungsi ginjal, dan juga menurunkan glomerulosklerosis dan luka tubule interstitial dari ginjal. Namun dampak terhadap proteinuria masih kontroversial. Belum ada studi klinis dari ARNi yang secara spesifik fokus terhadap pasien penyakit ginjal diabetes (*diabetic kidney disease* [DKD]), dan masih diperlukan studi klinis yang fokus terhadap pasien DKD untuk menentukan efektivitasnya, keamanan, dan mekanismenya.⁴⁸

Dosis sacubitril/valsartan pada pasien khusus

Beberapa kondisi memerlukan penyesuaian dosis seperti pada pasien anak, gangguan ginjal yang parah, dan juga gangguan hati.⁸

Dosis pasien anak (berat badan ≤ 40 s.d. ≥ 50 kg)

Pada pasien anak-anak dengan berat badan (BB) ≤ 40 kg, yaitu diawali dengan dosis awal 1,6 mg/kg, diikuti dosis penyesuaian 2,3 mg/kg, hingga dosis akhir 3,1 mg/kg. Untuk pasien anak dengan BB 40–50 kg, diawali dengan dosis awal 24/26 mg, diikuti dosis penyesuaian 49/51 mg, dan dosis akhir 72/78 mg. Untuk pasien anak dengan BB ≥ 50 kg diawali dengan dosis 49/51 mg, diikuti dengan dosis penyesuaian 72/78 mg, dan dosis akhir hingga 97/103 mg.⁸

Pasien dengan gangguan ginjal yang parah (severe renal impairment)

Pada pasien dengan eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) menggunakan dosis awal setengah dari dosis awal yang direkomendasikan, yaitu 24/26 mg diberikan dua kali sehari. Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan atau sedang tidak memerlukan penyesuaian dosis awal.⁸

Pasien dengan hepatic impairment

Pada pasien gangguan fungsi hati sedang, menggunakan dosis awal setengah dari dosis awal yang direkomendasikan, yaitu 24/26 mg diberikan dua kali sehari. Untuk pasien dengan gangguan fungsi hati sedang dikontraindikasikan.⁸

Mekanisme Kerja

Obat ini mengandung dua substansi aktif, yaitu sacubitril (*neprilysin inhibitor*) dan valsartan (*angiotensin receptor blocker*) dengan rasio perbandingan 1:1. Sacubitril/valsartan merupakan obat pertama dengan desain farmasetik yang memiliki aksi ganda.⁹ Keduanya memiliki cara kerja yang berbeda. Valsartan bekerja dengan cara menyekat aksi pada sistem renin-angiotensin-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system* [RAAS]), yaitu reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1R). Mekanisme molekular dari valsartan sangat kuat terkait pencegahan dari hipertropi.¹⁰ RAS meregulasi pertumbuhan cardiomyosit sebagai sebuah faktor autokrin/parakrin, yang menyebabkan hipertropi ventrikel kiri. Penghambatan AT1R dapat mengembalikan hipertropi ventrikel kiri secara independent dari efek penurunan tekanan darah dari obat ini.¹⁰

Sacubitril merupakan obat *pro-drug*, saat teraktivasi, bekerja sebagai penghambat neprilysin. Obat ini bekerja dengan cara menyekat aksi neprilysin, sehingga mencegah pemecahan dari peptida natriuretik, mengakibatkan perpanjangan durasi dari efek peptida-peptida yang memiliki efek menurunkan tekanan darah.¹¹ Peptida natriuretik adalah suatu protein yang teraktivasi pada gagal jantung, di antaranya *atrial natriuretic peptide* (ANP), dan *brain natriuretic peptide* (BNP). Pada gagal jantung, terjadi peningkatan N-terminal proBNP, yang

merupakan produk pemecahan saat proBNP diproses menjadi BNP matang.¹⁴

Neprilysin merupakan suatu enzim yang terlibat dalam pemecahan peptida natriuretik yang memiliki sifat menurunkan tekanan darah.¹¹ Beberapa studi menunjukkan penghambatan neprilysin oleh sacubitril sendiri gagal dalam meningkatkan prognosis gagal jantung. Hal ini diakibatkan karena pengaruh *counterbalance*,^{11,12,13} yang dihasilkan karena akumulasi vasokonstriktor angiotensin II dan endothelin-1, yang mana dimetabolisme oleh neprilysin. Kedua vasokonstriktor tersebut diketahui dapat mengembangkan hipertropi jantung.¹²

Karena neprilysin memecah angiotensin II, menghambat neprilysin akan membuat angiotensin II terakumulasi. Untuk alasan ini, penghambat neprilysin tidak dapat digunakan tunggal; harus selalu digunakan secara kombinasi dengan ARB untuk menyekat efek dari kelebihan angiotensin II.¹¹ Sacubitril/valsartan menghambat beberapa target lainnya seperti jalur persinyalan yang terkait fibrosis jantung, remodeling matriks, dan apoptosis.

Pengaruh Sacubitril/Valsartan pada Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron dan Sistem Peptida Natriuretik

Sacubitril/valsartan secara simultan menghambat neprilysin dan RAAS. Kadar peptida natriuretik yang bersirkulasi seperti atrial (ANP), tipe-B (BNP), dan tipe-C (CNP)¹⁴ dan juga angiotensin II dan endothelin-1 meningkat setelah penghambatan neprilysin,^{11,15,16} oleh sacubitril. Pada tikus yang mengalami hipertensi, sacubitril/valsartan juga dilaporkan menurunkan kadar plasma¹⁷ dan ekspresi dari hepatik endothelin-1. Efek merugikan dari angiotensin II terhadap jantung dan pembuluh darah diblok oleh valsartan.¹⁸ Penghambatan neprilysin dikonfirmasi dengan adanya

penurunan secara signifikan pada aktivitas plasma tergantung waktu dari neprilysin yang terlarut seperti peningkatan kadar ANP pada pasien dengan gagal jantung kronis setelah menerima sacubitril/valsartan untuk 30 dan 90 hari.¹⁸

Neprilysin diketahui terlibat dalam degradasi dari peptida b-amiloid di otak. Penghambatan enzim ini membuat deposisi dari peptida b-amiloid, yang merupakan ciri khas patologi pada diagnosa penyakit alzheimer.¹⁹ Efek yang mungkin terjadi dari sacubitril/valsartan pada pasien dengan gagal jantung dan penyakit alzheimer perlu diinvestigasi lebih jauh.

Peran Sacubitril/Valsartan pada Remodeling Jantung

Penggunaan sacubitril/valsartan berasosiasi dengan efek yang diharapkan pada *reverse cardiac remodeling* ditandai dengan adanya penurunan pada *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-ProBNP), berkorelasi dengan perbaikan dari nilai LVEF dan *left atrial volume index* (LAVI) dalam 12 bulan follow up.¹⁹ Memulai terapi sacubitril/valsartan pada pasien dengan kondisi tersebut menunjukkan dapat menginduksi remodeling balik pada ventrikel kiri, dengan perbaikan signifikan dari kelebihan volume ventrikular dan indeks dimensi yang kemudian menghasilkan peningkatan nilai LVEF.¹⁹ Peningkatan telah teramati dengan adanya penurunan pada volume *left ventricular end-diastolic* (LVEDV) dan juga *end-systolic* (LVESV), indeks volume atrial kiri, dan *estimated mean pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP).^{20,21,22} Kombinasi obat ini juga secara molekular sinergis dapat mengembalikan atau mengurangi *left ventricular matrix remodeling* (LVEMR), mengurangi kematian sel kardiomiosit, dan valsartan dapat meningkatkan efek dari sacubitril. Di samping itu, kombinasi

obat ini menunjukkan efek menguntungkan pada fungsi ventrikel kanan, ditandai dengan peningkatan pada sistolik puncak gelombang S dan *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE), serta penurunan pada *medium pulmonary artery pressure* (mPAP) dan tekanan darah pulmoner arteri (*pulmonary artery systolic pressure* [PASP]).^{22,23}

Disfungsi diastolik mengganggu hubungan antara kecepatan pengisian diastolik awal (*early diastolic filling velocity* [E]) dan pengisian akhir ventrikular kiri (*late left ventricular filling* [A]). Rasio E/A didefinisikan sebagai rasio dari puncak kecepatan alir pada akhir diastol yang disebabkan kontraksi atrial. Sacubitril/valsartan meningkatkan rasio E/A pada pasien dengan HFrEF.^{24,25,26} Bagaimanapun, penggunaan rasio *mitral inflow velocity* terhadap *mitral annular relaxation velocity* (E/E') lebih sensitif dibandingkan rasio E/A untuk mengukur fungsi diastolik ventrikular kiri. Peningkatan rasio E/E' secara signifikan terlihat pada terapi sacubitril/valsartan pada pasien gagal jantung.^{25,27,28}

Kombinasi terapi sacubitril/valsartan dengan penghambat SGLT2 menunjukkan manfaat tambahan pada pasien yang mengalami diabetik kardiomiopati. Kombinasi obat tersebut menghasilkan efek sinergis melalui mekanisme independen yang memberikan perbaikan fungsi jantung yang lebih baik dengan peningkatan LVEF dan penurunan rasio E/E' sebaik penurunan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular.^{29,30} Tambahan keuntungan terhadap kardiovaskular yang terpantau pada pasien diperkirakan diberikan oleh penghambatan SGLT2 melalui pengaruh diuretik osmotik dan natriuretik, bersama dengan sebuah perbaikan dari bioenergetik miokardial. Belum ada uji klinis yang dilakukan untuk memeriksa pengaruh kombinasi dari obat antidiabetik lainnya dan sacubitril/valsartan

pada gagal jantung.¹¹

Profil Farmakokinetik

Data profil farmakokinetik yang tertera di bawah ini adalah berdasarkan informasi produk dari Novartis dan Cada *et al.*^{8,31,45}

Absorpsi

Setelah pemberian secara oral, obat akan terdisosiasi menjadi dua senyawa, yakni sacubitril dan valsartan. Sacubitril dimetabolisme menjadi metabolit aktif sacubitrilat (LBQ657). Penilaian farmakokinetik keadaan tunak dari sacubitril/valsartan (50–900 mg) menunjukkan penyerapan yang cepat mirip seperti pemberian dosis Tunggal dengan Tmaks berturut-turut 0,6–0,9 dan 1,6–4,9 jam.⁴⁵ Konsentrasi puncak plasma (Cmax) sacubitril, LBQ657, dan valsartan diperoleh masing-masing pada 0,5 jam, 2 jam, dan 1,5 jam.⁴⁵ Adapun bioavailabilitas absolut dari sacubitril diperkirakan $\geq 60\%$.^{8,31,45} Dengan pemberian dosis dua kali sehari, sacubitril/valsartan akan mencapai kondisi steady state dalam waktu 3 hari. Pada kondisi steady state, sacubitril dan valsartan tidak mengalami akumulasi secara signifikan, sedangkan LBQ657 akan mengalami akumulasi sebanyak 1,6 kali lipat. Sementara itu, makanan tidak berdampak signifikan terhadap efek terapeutik parameter absorpsi sacubitril atau valsartan. Oleh karena itu, obat ini dapat diberikan dengan atau tanpa makanan.^{8,31}

Distribusi

Sacubitril, LBQ657, dan valsartan berikatan dengan protein plasma dengan kadar yang cukup tinggi, yaitu berkisar antara 94–97%. Berdasarkan perbandingan dengan plasma dan cairan serebrospinal, LBQ657 dapat menembus sawar darah otak dalam jumlah yang terbatas, yaitu sekitar 0,28%

sehingga hanya sebagian kecil dari LBQ657 yang dapat melewati sawar darah otak dan mencapai cairan serebrospinal. Adapun volume distribusi dari valsartan dan sacubitril masing-masing adalah sebanyak 75 dan 103 L.^{8,31}

Metabolisme

Sacubitril diubah menjadi metabolit aktif LBQ657 oleh enzim carboxylesterase 1 (CES1) di hati.⁴⁶ Valsartan mengalami metabolisme yang dimediasi CYP2C9 menjadi bentuk metabolit minor valeryl 4-hydroxy valsartan.⁴⁷ Valsartan termetabolisme dalam jumlah yang relatif sedikit, sehingga hanya sekitar 20% dari dosisnya yang ditemukan sebagai metabolit. Adapun metabolit hidroksil teridentifikasi dalam plasma pada konsentrasi rendah yaitu $<10\%$.^{8,31}

Eliminasi

Setelah pemberian secara oral, obat ini akan diekskresikan melalui urin dan tinja. Sekitar 52–68% sacubitril (sebagian besar dalam bentuk LBQ657) dan sekitar 13% valsartan akan diekskresikan melalui urin. Sementara itu, sebanyak 37–48% sacubitril (sebagai LBQ657) dan 86% valsartan beserta metabolitnya diekskresikan melalui tinja. Sacubitril, LBQ657, dan valsartan masing-masing memiliki waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) berkisar antara 1,4 jam, 11,5 jam, dan 9,9 jam.^{8,31}

Tidak diketahui apakah sacubitril/valsartan di ekskresikan pada ASI manusia. Obat ini tidak direkomendasikan pada saat menyusui.^{8,31}

Efek Samping

Berikut merupakan efek samping signifikan beserta dengan mekanisme penyebabnya yang dapat ditimbulkan dari konsumsi obat sacubitril/valsartan.^{2,8,33,34,35,36}

Hipotensi

Hipotensi adalah salah satu efek samping yang terjadi pada penggunaan obat sacubitril/valsartan. Valsartan bekerja dengan cara menghambat angiotensin II pada reseptor tipe 1 (AT1) yang berdampak pada pengurangan vasokonstriksi serta sintesis aldosteron sehingga menurunkan tekanan darah.³³ Sementara itu, sacubitril yang merupakan neprilysin inhibitor akan menghambat degradasi peptida-peptida vasoaktif, termasuk peptida natriuretik (seperti ANP dan BNP), bradykinin, dan adrenomedullin yang memiliki efek diuretik dan vasodilator, sehingga dapat menurunkan tekanan darah.² Kombinasi dari dua mekanisme dalam satu obat akan menyebabkan efek sinergis dalam menurunkan tekanan darah sehingga berpotensi untuk menyebabkan hipotensi, terutama jika obat digunakan pada pasien dengan tekanan darah yang rendah.²

Hiperkalemia

Aldosteron membantu tubuh untuk merangsang reabsorpsi natrium dan pengeluaran kalium di tubulus ginjal, khususnya di tubulus distal. Maka, dengan menghambat angiotensin II, valsartan dapat mengurangi sekresi aldosteron dan menyebabkan peningkatan kadar kalium dalam darah.³⁴

Angioedema

Neprilysin berperan dalam degradasi banyak peptida bioaktif, salah satunya terlibat dalam degradasi peptida natriuretik seperti natriuretic peptides A (ANP) dan B (BNP) yang merupakan vasodilator dan memiliki efek diuretik. Maka, dengan menghambat aktivitas neprilysin, degradasi peptida-peptida tersebut berkurang, sehingga terjadi peningkatan vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah) dan natriuresis (pengeluaran natrium dan air melalui ginjal). Vasodilatasi yang terjadi di pembuluh

darah dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga memungkinkan cairan keluar dari pembuluh darah dan merembes ke dalam jaringan di sekitarnya.³⁵

Batuk

Neprilysin adalah enzim yang terlibat dalam pemecahan dan inaktivasi berbagai peptida biologis, termasuk bradykinin. Dengan menghambat aktivitas neprilysin, maka akan meningkatkan kadar bradykinin dalam tubuh. Bradykinin dapat merangsang saraf-saraf di saluran napas sehingga menyebabkan otot di saluran napas menyempit (bronkokonstriksi) dan juga batuk.³⁶

Pusing

Penurunan tekanan darah dapat menyebabkan pusing atau rasa tidak nyaman karena pasokan darah ke otak menjadi tidak stabil. Perubahan dalam regulasi tekanan darah dan keseimbangan cairan tubuh yang disebabkan oleh penggunaan sacubitril/valsartan dapat memengaruhi keseimbangan dalam sistem sirkulasi dan menyebabkan sensasi pusing.⁸

Interaksi Obat

Beberapa interaksi serius (mayor) dapat ditimbulkan dari penggunaan obat-obatan lain bersamaan dengan sacubitril/valsartan. Penggunaan bersamaan dengan ACEi atau ARB lainnya perlu dihindari karena dapat menyebabkan dual blokade pada sistem RAS, sehingga meningkatkan risiko hipotensi, hiperkalemia, dan gangguan fungsi ginjal (tingkat keparahan mayor).^{8,31} Adapun penggunaan neprilysin inhibitor (sacubitril) dengan ACEi dikontraindikasikan karena dapat meningkatkan risiko angioedema. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan toksisitas dari masing-masing obat akibat adanya sinergisme antara kedua obat. Hindari juga penggunaan bersamaan dengan

renin inhibitor seperti aliskiren dikarenakan penggunaan aliskiren bersama dengan obat yang mengandung ARB dapat meningkatkan risiko gangguan fungsi ginjal, terutama untuk pasien diabetes.^{8,31}

Selain itu, penggunaan sacubitril/valsartan bersamaan dengan diuretik hemat kalium (misalnya spironolactone, amiloride, triamterene) ataupun suplemen kalium dapat meningkatkan kadar kalium dalam darah. Tingginya kadar kalium dapat menyebabkan kondisi hiperkalemia, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal parah, diabetes, dan hiperaldosteronisme.^{8,31} Adapun penggunaan lithium bersama dengan antagonis reseptor angiotensin II (valsartan), dapat menyebabkan peningkatan kadar lithium dalam darah. Hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya toksisitas lithium sehingga mengakibatkan kondisi yang serius, serta berpotensi mengancam jiwa.^{8,31}

Kontraindikasi

Sacubitril/valsartan dikontraindikasikan untuk kondisi: (1) hipersensitif dengan komponen yang terkandung dalam obat; (2) ibu hamil dan menyusui; (3) penggunaan bersamaan dengan obat golongan ACEi; (4) penggunaan bersamaan dengan aliskiren pada pasien diabetes; dan (5) pasien dengan riwayat angioedema karena dapat meningkatkan risiko kekambuhan.^{8,37}

Monitoring Terapi Obat

Pemantauan pasien yang diobati dengan sacubitril/valsartan meliputi beberapa aspek penting untuk memastikan bahwa manajemen terapi yang dilakukan optimal. Lakukan pemantauan rutin terhadap tekanan darah, kelas NYHA, fungsi ginjal (seperti serum kreatinin dan BUN), dan serum elektrolit. Pemantauan fungsi ginjal dan kadar kalium sebaiknya dilakukan 2–4

minggu setelah memulai terapi atau selama setiap penyesuaian dosis hingga dosis maksimum yang dapat ditoleransi, pada tiga bulan berikutnya, dan juga setiap enam bulan setelahnya.^{2,38}

Selain itu, jika pasien mengalami hiperkalemia yang signifikan, maka dilakukan penyesuaian terhadap obat-obatan yang sedang digunakan. Jika kadar kalium tetap $\geq 5,5$ mmol/l, pertimbangkan untuk menghentikan penggunaan sacubitril/valsartan. Adapun pada pasien disarankan untuk melakukan pemantauan kadar NT-proBNP daripada kadar *B-type natriuretic peptide* (BNP). Hal ini disebabkan karena BNP merupakan substrat untuk neprilysin (enzim yang dihambat oleh sacubitril), sehingga jika terjadi peningkatan kadar BNP, tidak dapat diinterpretasikan sebagai biomarker dari dekompensasi gagal jantung. Maka, pemantauan NT-proBNP digunakan untuk menilai status gagal jantung, serta dipertimbangkan untuk mengambil keputusan terapi pada pasien yang menggunakan sacubitril/valsartan.^{2,38}

Potensi Penggunaan ARNi Selain Gagal Jantung

Hipertensi

Beberapa studi telah menunjukkan efektivitas antihipertensi dari sacubitril/valsartan. Pada studi yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2017), 266 dari total 371 pasien dengan kondisi rata-rata usia 55,4 tahun, serta tekanan darah 24 jam 139,0/86,1 mmHg pada awal penelitian, tidak merespons terhadap pengobatan yang dilakukan selama 4 minggu menggunakan amlodipin 5 mg/hari.³⁹ Pada minggu ke-8 penelitian, kombinasi sacubitril/valsartan dengan amlodipin memberikan penurunan yang lebih besar dalam tekanan darah sistolik 24 jam dibandingkan dengan monoterapi amlodipin yang diberikan dari

awal penelitian (-13.9 versus -0.8 mmHg, $P < 0.001$). Maka, kombinasi sacubitril/valsartan + amlodipin dapat berpotensi menjadi pengobatan yang efektif untuk pasien dengan hipertensi sistolik yang tidak terkontrol dengan amlodipin. Hal ini juga didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan hasil signifikan dalam penurunan tekanan darah sistolik oleh ARNi dibandingkan dengan monoterapi ARBs tanpa adanya perbedaan efek samping yang dihasilkan.^{40,41}

Renal impairment

Sebuah uji klinis menunjukkan hasil penilaian efikasi dan keamanan sacubitril/valsartan terhadap pasien hipertensi dengan disfungsi ginjal. Selama 8 minggu dilakukan pemberian sacubitril/valsartan (100 mg) dengan titrasi dosis menjadi 200 dan 400 mg dan tidak ditemukan perubahan klinis yang signifikan terhadap kadar kreatinin, kalium, *blood urea nitrogen*, dan eGFR pasien.⁴² Selain itu, re-analisis data dari studi yang dilakukan oleh McMurray *et al.* (2014) mengungkapkan adanya perbaikan eGFR, penurunan tekanan darah dan kadar kreatinin serum yang lebih besar pada pasien yang menggunakan sacubitril/valsartan dibandingkan dengan valsartan.²

Myocardial infarction

Beberapa studi mengenai pemberian ARNi pada model hewan myocardial infarction (MI), menunjukkan bahwa terdapat efek signifikan dari pengobatan tersebut selama fase akut MI, yaitu dapat mengurangi penurunan LVEF dan mencegah perkembangan HFrEF, memperbaiki disfungsi sistolik ventrikel, serta mengurangi fibrosis miokard dan hipertrofi yang berkaitan dengan gagal jantung post MI.⁴³

Aritmia

Studi menyatakan bahwa terapi ARNi

memiliki efek antiaritmia pada pasien gagal jantung dengan HFrEF yang menggunakan *cardiac implantable electronic devices* (CIEDs). Dua studi telah menunjukkan bahwa terapi sacubitril/valsartan pada pasien dengan atrium fibrilasi (AF) nonpermanen dapat menurunkan kekambuhan atrial aritmia dan jumlah ekstrasistol ventrikel. Selain itu, pemberian obat sacubitril/valsartan juga menurunkan kejadian kematian jantung mendadak, aritmia ventrikel, dan terapi menggunakan *implantable cardioverter defibrillator* (ICD) dibandingkan dengan pemberian obat-obatan RAAS *blockers*.⁴⁴ Dalam sebuah studi observasional selama 12 bulan yang melibatkan 167 pasien dengan kondisi kardiomiopati dilatasi yang disebabkan oleh penyebab iskemik dan non-iskemik, dinyatakan bahwa terjadi penurunan yang signifikan dalam kejadian aritmia atrial dan ventrikel yang terdeteksi oleh ICD setelah penggunaan sacubitril/valsartan.⁴⁴

Simpulan

Obat golongan *angiotensin receptor neprilysin inhibitor* (ARNi) (sacubitril/valsartan) yang digunakan untuk pengobatan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF) terbukti dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan HFrEF. Obat ini juga digunakan untuk menangani berbagai kondisi kardiovaskular lainnya seperti hipertensi, infark miokardium, dan aritmia. Sacubitril/valsartan tidak direkomendasikan pada pasien ibu hamil dan menyusui, riwayat angioedema, serta pasien yang menggunakan ACEi. Beberapa efek samping seperti hipotensi, hiperkalemia, dan angioedema dapat terjadi selama pemberian obat ARNi. Diperlukan studi lebih lanjut mengenai penggunaan obat ARNi di berbagai kondisi penyakit berdasarkan karakteristik dan

faktor risikonya pada masing-masing pasien.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*autorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Yamamoto K, Rakugi H. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: Comprehensive review and implications in hypertension treatment. *Hypertens Res*. 2021;44(10):1239–50.
2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
3. Nordberg Backelin C, Fu M, Ljungman C. Early experience of Sacubitril-Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction in real-world clinical setting. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):1049–55.
4. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): Potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(1):5.
5. Eadie AL, Brunt KR, Herder M. Exploring the Food and Drug Administration's review and approval of Entresto (sacubitril/valsartan). *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(3):e00794.
6. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):167–176.
7. Fonseca C, Brito D, Ferreira J, Franco F, Morais J, Silva Cardoso J, et al. Sacubitril/valsartan: A practical guide. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(5):309–13.
8. U.S. National Library of Medicine. Entresto Film Coated Tablet (Novartis Pharmaceuticals Corporation). <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>. 2024 [cited 2024 Sep 17]. Available from: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/entresto.pdf
9. Abumayyaleh M, El-Battrawy I, Behnes M, Borggrefe M, Akin I. Current evidence of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Future Cardiol*. 2020;16(4):227–36.
10. Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, Perea-Gil I, Prat-Vidal C, Soler-Botija C, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl*. 2017;3:12.
11. Mustafa NH, Jalil J, Zainalabidin S, Saleh MSM, Asmadi AY, Kamisah Y. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling. *Front Pharmacol*. 2022;13:892460.
12. Vilela-Martin JF. Spotlight on valsartan-sacubitril fixed-dose combination for heart failure: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1627–39.
13. Greenberg B. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition (ARNI) in heart failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(2):73–90.
14. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863.
15. Khder Y, Shi V, McMurray JJV, Lefkowitz MP. Sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:133–65.

16. Pavo IJ, Pavo N, Kastner N, Traxler D, Lukovic D, Zlabinger K, et al. Heart failure with reduced ejection fraction is characterized by systemic NEP downregulation. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(7):715–26.
17. Clements RT, Vang A, Fernandez-Nicolas A, Kue NR, Mancini TJ, Morrison AR, et al. Treatment of pulmonary hypertension with angiotensin II receptor blocker and neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan. *Circ Heart Fail.* 2019;12(11):e005819.
18. Hsu S-J, Huang H-C, Chuang C-L, Chang C-C, Hou M-C, Lee F-Y, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibitor ameliorates portal hypertension in portal hypertensive rats. *Pharmaceutics.* 2020;12(4).
19. Murphy SP, Prescott MF, Maisel AS, Butler J, Piña IL, Felker GM, et al. Association between angiotensin receptor-neprilysin inhibition, cardiovascular biomarkers, and cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2021;14(6):e008410.
20. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA.* 2019;322(11):1085–95.
21. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, Chaparro-Muñoz M, Moliner P, Martín-García AC, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):763–7.
22. Masarone D, Errigo V, Melillo E, Valente F, Gravino R, Verrengia M, et al. Effects of sacubitril/valsartan on the right ventricular arterial coupling in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Clin Med.* 2020;9(10).
23. Yenerçag M, Arslan U, Dereli S, Çoksevim M, Doğduş M, Kaya A. Effects of angiotensin receptor neprilysin inhibition on pulmonary arterial stiffness in heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;37(1):165–73.
24. Romano G, Vitale G, Ajello L, Agnese V, Bellavia D, Caccamo G, et al. The effects of sacubitril/valsartan on clinical, biochemical and echocardiographic parameters in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The “hemodynamic recovery.” *J Clin Med.* 2019;8(12).
25. Nakou ES, Marketou ME, Patrianakos A, Protonotarios A, Vardas PE, Parthenakis FI. Short-term effects of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors on diastolic strain and tissue doppler parameters in heart failure patients with reduced ejection fraction: A pilot trial. *Hellenic J Cardiol.* 2019;61(6):415–8.
26. Russo V, Bottino R, Rago A, Papa AA, Liccardo B, Proietti R, et al. The effect of sacubitril/valsartan on device detected arrhythmias and electrical parameters among dilated cardiomyopathy patients with reduced ejection fraction and implantable cardioverter defibrillator. *J Clin Med.* 2020;9(4).
27. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, Hong G-R, Lee S, Kim M-S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation.* 2019;139(11):1354–65.
28. Hu J, Wu Y, Zhou X, Wang X, Jiang W, Huo J, et al. Beneficial effects of sacubitril/valsartan at low doses in an Asian real-world heart failure population. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(4):445–51.
29. Kim HM, Hwang I-C, Choi W, Yoon YE,

- Cho G-Y. Combined effects of ARNI and SGLT2 inhibitors in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Sci Rep*. 2021;11(1):22342.
30. Karabulut U, Keskin K, Karabulut D, Yiğit E, Yiğit Z. Effect of sacubitril/valsartan combined with dapagliflozin on long-term cardiac mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *Angiology*. 2021;73(4):350–6.
31. Cada DJ, Baker DE, Leonard J. Sacubitril/valsartan. *Hosp Pharm*. 2015;50(11):1025–36.
32. Dargad RR, Prajapati MR, Dargad RR, Parekh JD. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S102–10.
33. Ulfa NM. Analisis Efektivitas Kontrol Penurunan Tekanan Darah pada Pasien Hipertensi yang Mendapat Terapi Obat Antihipertensi Golongan Angiotensin Receptor Blocker's (Candesartan, Valsartan, Kalium Losartan). *Pharmasci*. 2017;2(2):9–14.
34. Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(14):1575–89.
35. Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition - implications for ARNIs. *Nat Rev Cardiol*. 2016;14(3):171–86.
36. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, Sadhanandham S, Shah N. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J*. 2020;72(5):345–50.
37. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1476–88.
38. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of Heart Failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):79–85.
39. Wang J-G, Yukisada K, Sibulo A Jr, Hafeez K, Jia Y, Zhang J. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens*. 2017;35(4):877–85.
40. Zhao Y, Yu H, Zhao X, Ma R, Li N, Yu J. The effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: A meta-analysis of randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(5):447–57.
41. Geng Q, Yan R, Wang Z, Hou F. Effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on blood pressure in patients with hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiology*. 2020;145(9):589–98.
42. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, Gotou H, Charney A, Okino N, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res*. 2015;38(4):269–75.
43. Sobiborowicz-Sadowska AM, Kamińska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neprilysin inhibition in the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancers (Basel)*. 2023;15(1).

-
44. Sutanto H, Dobrev D, Heijman J. Angiotensinreceptor-neprilysin inhibitor (ARNI) and cardiac arrhythmias. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8994.
 45. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi). *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2010;50(4):401–14.
 46. Shi J, Wang X, Nguyen J, Wu AH, Bleske BE, Zhu HJ. Sacubitril Is Selectively Activated by Carboxylesterase 1 (CES1) in the Liver and the Activation Is Affected by CES1 Genetic Variation. *Drug Metabolism and Disposition.* 2016;44(4):554–9.
 47. Nakashima A, Kawashita H, Masuda N, Saxer C, Niina M, Nagae Y, et al. Identification of cytochrome P450 forms involved in the 4-hydroxylation of valsartan, a potent and specific angiotensin II receptor antagonist, in human liver microsomes. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems.* 2005;35(6):589–602.
 48. Zhang XJ, Liu CC, Li ZL, Ding L, Zhou Y, Zhang DJ, et al. Sacubitril/valsartan ameliorates tubulointerstitial fibrosis by restoring mitochondrial homeostasis in diabetic kidney disease. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1).