

12-31-2023

Efektivitas Sacubitril/Valsartan dalam Mencegah Gagal Jantung pada STEMI Pasca Percutaneous Coronary Intervention

Nobian Andre

Universitas Indonesia, nobian-andre@hotmail.com

Lana Adila

Universitas Indonesia, dr.lanaadila@gmail.com

Aulia Rizka

Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, dr.auliarizka@yahoo.co.id

Lusiani Rusdi

Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, doclus78@gmail.com

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Cardiovascular Diseases Commons](#), [Internal Medicine Commons](#), and the [Therapeutics Commons](#)

Recommended Citation

Andre, Nobian; Adila, Lana; Rizka, Aulia; and Rusdi, Lusiani (2023) "Efektivitas Sacubitril/Valsartan dalam Mencegah Gagal Jantung pada STEMI Pasca Percutaneous Coronary Intervention," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 4, Article 8.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i4.1435

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss4/8>

This Evidence-based Case Report is brought to you for free and open access by the Faculty of Medicine at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Efektivitas Sacubitril/Valsartan dalam Mencegah Gagal Jantung pada STEMI Pasca *Percutaneous Coronary Intervention*

Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Preventing Heart Failure in STEMI Post-Percutaneous Coronary Intervention

Nobian Andre¹, Lana Adila¹, Aulia Rizka², Lusiani Rusdi²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Aulia Rizka. Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: dr.auliarizka@yahoo.co.id

ABSTRAK

Gagal jantung merupakan kemungkinan komplikasi pasca infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI) bahkan setelah revaskularisasi. Aktivasi neuroendokrin dalam proses *remodeling* ventrikel dapat diregulasi dengan *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI) maupun *angiotensin-converting enzyme* (ACE) *inhibitor*. Penggunaan ARNI dalam bentuk sacubitril/valsartan pada gagal jantung fraksi ejeksi menurun diketahui lebih superior dari ACE *inhibitor*. Peran ARNI terhadap fungsi jantung pada STEMI belum ditetapkan. Seorang klinisi yang merawat pasien STEMI mempertimbangkan pemberian sacubitril/valsartan untuk mengurangi risiko gagal jantung pasien tersebut. Penelusuran literatur dilakukan di tiga database elektronik: PubMed, Embase, dan Cochrane. Kata kunci berupa *text word* dan terminologi MeSH disusun dengan teknik *Boolean operator*. Telaah kritis pada artikel terseleksi dilakukan berdasarkan pedoman dari *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Didapatkan empat uji klinis acak tersamar yang relevan. Hasil telaah pada empat artikel tersebut menunjukkan adanya penurunan risiko kejadian gagal jantung 6 bulan pasca STEMI *post-percutaneous coronary intervention* (PCI) pada kelompok sacubitril/valsartan dibandingkan dengan ACE *inhibitor* dengan risiko relatif (RR) 0,35 (IK95% 0,15 – 0,84; p=0,037); RR 0,5 (IK95% 0,31 – 0,82; p=0,004); dan *number needed to treat* (NNT) 6. Hasil serupa juga ditemukan pada pasien STEMI dengan komplikasi syok kardiogenik: RR 0,47 (IK95% 0,24 – 0,94; p=0,044). Sacubitril/valsartan lebih efektif dibandingkan ACE *inhibitor* dalam menurunkan risiko gagal jantung 6 bulan pada pasien STEMI yang menjalani PCI.

Kata Kunci: ACE *inhibitor*, ARNI, gagal jantung, sacubitril/valsartan, STEMI

ABSTRACT

Heart failure is a possible complication following ST-elevation myocardial infarction (STEMI) even after revascularization. Neuroendocrine activation in the process of ventricular remodeling can be regulated by angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) as well as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor. The use of ARNI in heart failure with reduced ejection fraction has been found to be superior to ACE inhibitor. The role of ARNI on cardiac function in STEMI has not been established. A clinician treating a patient with STEMI considered giving sacubitril/valsartan to reduce the risk of developing heart failure. Literature search was performed in three electronic databases: PubMed, Embase, and Cochrane. Keywords in the form of text words and MeSH terms were arranged using Boolean operator technique. Critical appraisal of selected articles was carried out according to the guideline from Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Four relevant randomized clinical trials were obtained. There was a reduced risk of heart failure events at 6 months following STEMI who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) in the sacubitril/valsartan group compared to ACE inhibitor group, with a relative risk (RR) of 0.35 (95%CI 0.15 – 0.84; p=0.037); RR 0.5 (95%CI 0.31 – 0.82; p=0.004); and number needed to treat (NNT) of 6. Similar results were also found in STEMI patients complicated by cardiogenic shock: RR 0.47 (95%CI 0.24 – 0.94; p=0.044). Sacubitril/valsartan is more effective than ACE inhibitor in reducing the risk of heart failure at 6 months following STEMI post-PCI.

Keywords: ACE inhibitor, ARNI, heart failure, sacubitril/valsartan, STEMI

PENDAHULUAN

Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI), yang merupakan bagian dari sindrom koroner akut, terjadi akibat gangguan keseimbangan antara permintaan dan suplai oksigen ke miokard. Sebagian besar gangguan tersebut terjadi akibat trombus di pembuluh darah koroner yang mengganggu aliran darah dan suplai oksigen sehingga miokard di distal mengalami cedera dan nekrosis.^{1,2} Secara global, terdapat lebih dari 7 juta orang terdiagnosis sindrom koroner akut setiap tahunnya, 30% di antaranya mengalami STEMI.³ Data dari *Jakarta Acute Coronary Syndrome* (JAC) pada Oktober 2014 – Juli 2015 yang diambil dari 56 rumah sakit menunjukkan 33% dari 3.015 pasien sindroma koroner akut merupakan STEMI.⁴ Data dari *American Heart Association* pada tahun 2018 menunjukkan tingkat mortalitas pasien dalam 30 hari setelah terdiagnosis infark miokard akut sebesar 13,6%.⁵ Di Indonesia, penyakit jantung koroner menjadi penyebab kematian tertinggi kedua setelah *stroke*.⁶ Badan Penyelenggaraan Jaminan Sosial (BPJS) kesehatan mencatat penyakit jantung merupakan penyakit katastropik yang memakan proporsi pembiayaan tertinggi (49%).⁷

Percutaneous coronary intervention (PCI) merupakan moda terapi terpilih untuk kasus infark miokard akut dengan melakukan revaskularisasi untuk membuka sumbatan pembuluh koroner oleh trombus.² Pasien STEMI yang dilakukan revaskularisasi dalam 120 menit pertama mengalami penurunan mortalitas dari 9 ke 7%.³ Namun, komplikasi *remodeling* ventrikel masih dapat berlanjut pasca revaskularisasi sehingga kerusakan miokard berkembang menjadi gagal jantung.^{8,9} *Remodeling* ventrikel dapat terjadi pada 13-30% pasien setelah mengalami infark miokard dan komplikasi gagal jantung meningkatkan risiko kematian kardiovaskular.¹⁰

Aktivasi hormon neuroendokrin seperti sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan sistem saraf simpatis berperan dalam proses *remodeling* ventrikel pasca infark miokard akut.^{11,12} Cedera miokardium yang terjadi pada infark miokard dapat menyebabkan penurunan fungsi pompa jantung. Gangguan sirkulasi "*underfill*" yang terjadi kemudian dideteksi oleh baroreseptor sehingga mengaktifkan mekanisme kompensasi melalui aktivasi jaras neuroendokrin untuk mempertahankan curah jantung dengan retensi air dan garam, vasokonstriksi perifer, serta peningkatan kontraktilitas jantung.¹³ Proses yang terjadi dapat menyebabkan suatu *vicious cycle* maladaptif sehingga pada akhirnya menyebabkan *remodeling* ventrikel dan penurunan fungsi jantung.^{12,13} *Remodeling* dapat terjadi pada fase awal (2-3 minggu) dan lanjutan (3-6 bulan pasca infark miokard akut).¹⁴ Maka, di samping

tindakan revaskularisasi segera, regulasi neuroendokrin juga berperan penting dalam memperbaiki prognosis pasien STEMI. Beberapa agen yang dapat menghambat RAAS adalah ACE *inhibitor*, *angiotensin receptor blocker* (ARB), serta *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI). Satu-satunya obat golongan ARNI yang tersedia saat ini adalah sacubitril/valsartan. Komponen sacubitril menghambat enzim neprilisin yang berperan dalam pemecahan peptida natriuretik sehingga konsentrasinya dalam darah dapat dipertahankan dan menimbulkan efek vasodilatasi, natriuresis, diuresis, menurunkan aldosteron, dan menurunkan tonus simpatis. Valsartan, sebagai obat golongan ARB, menghambat RAAS dengan menghalangi reseptor angiotensin I.¹⁵ Penggunaan sacubitril/valsartan pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi menurun (HFrEF) diketahui lebih superior dari ACE *inhibitor* dalam menurunkan mortalitas, kebutuhan rawat inap, dan keterbatasan fisik.^{16,17} Pemakaian sacubitril/valsartan pasca infark miokard akut untuk mempertahankan fungsi jantung belum ditetapkan.

Sudah ada beberapa penelitian sebelumnya yang meneliti efek dari sacubitril/valsartan dibandingkan dengan ACE *inhibitor* terhadap fungsi jantung pada pasien infark miokard akut. Beberapa studi melaporkan efek menguntungkan pada kelompok sacubitril/valsartan dibandingkan dengan ACE *inhibitor* pada pasien STEMI dalam hal menurunkan kejadian kardiovaskular mayor, readmisi, kejadian gagal jantung, serta perbaikan fungsi jantung.^{8,18,19} Namun, beberapa luaran studi lain tidak menemukan perbedaan antara sacubitril/valsartan dengan ACE *inhibitor*.^{9,20,21} Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk menelaah secara kritis dan sistematis terkait penggunaan sacubitril/valsartan dan ACE *inhibitor* untuk mempertahankan fungsi jantung pasca STEMI.

ILUSTRASI KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 50 tahun datang ke instalasi gawat darurat (IGD) dengan keluhan nyeri dada kiri sejak 6 jam sebelum masuk rumah sakit. Keluhan baru pertama kali, pasien memiliki faktor risiko hipertensi dan merokok, dan tidak ada riwayat penyakit jantung lainnya sebelumnya. Hasil elektrokardiografi menunjukkan elevasi segmen ST, ekokardiografi menunjukkan *ejection fraction* ventrikel kiri (LVEF) 55%. Pasien didiagnosis dengan STEMI dan menjalani PCI primer. Setelah kondisi stabil, pasien dipulangkan dengan terapi dual antiplatelet dan statin. Klinisi yang merawat mempertimbangkan apakah sacubitril/valsartan lebih baik dibanding ACE *inhibitor* dalam mengurangi risiko gagal jantung pada pasien ini.

METODE

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, laporan kasus berbasis bukti ini disusun untuk menjawab pertanyaan klinis “bagaimana perbedaan efektivitas sacubitril/valsartan dibandingkan dengan ACE inhibitor dalam mengurangi risiko gagal jantung 6 bulan pasca STEMI yang menjalani PCI?”. Selanjutnya, pertanyaan klinis tersebut dirinci ke dalam komponen PICO-T, yaitu: pasien (P)= pasien STEMI yang menjalani PCI; intervensi (I)= sacubitril/valsartan; *comparison* (C)= ACE inhibitor; *outcome* (O)= kejadian gagal jantung; *time* (T)= enam bulan.

Pencarian artikel dilakukan dengan menelusuri tiga *database* elektronik, yaitu: PubMed, Embase, dan Cochrane pada tanggal 4 – 9 Oktober 2022. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian adalah sinonim dari kata kunci komponen penyusun PICO yang digabungkan dengan teknik *Boolean operator* (ditampilkan pada Tabel 1). Artikel yang ditemukan dari ketiga *database* melalui proses seleksi dengan penghapusan studi ganda, kriteria inklusi, serta kriteria eksklusi, dan ditampilkan dalam Prisma *flow chart*.

Kriteria inklusi dari artikel yang dipilih meliputi: 1) jenis studi berupa meta-analisis atau tinjauan pustaka sistematis dari uji klinis, atau uji klinis acak; 2) subjek penelitian merupakan pasien STEMI yang telah menjalani PCI; 3) jenis intervensi yang diberikan adalah sacubitril/valsartan yang diberikan pasca PCI; 4) studi yang membandingkan antara sacubitril/valsartan dengan obat golongan ACE inhibitor; serta 5) penilaian luaran studi meliputi kejadian gagal jantung pada bulan keenam dengan ukuran asosiasi *relative risk* (RR)/ *hazard ratio* (HR)/ *odds ratio* (OR). Sedangkan, kriteria inklusi mencakup studi dengan subjek berupa pasien gagal jantung maupun subjek penelitian memiliki riwayat *coronary artery bypass graft* (CABG) sebelumnya.

Seluruh studi relevan yang lolos seleksi selanjutnya dilakukan telaah kritis berdasarkan panduan *Centre for*

Evidence-Based Medicine (CEBM) dari *Oxford University* sesuai jenis studi. Panduan telaah kritis dapat diakses di: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>. Tingkat bukti (*level of evidence*) ditentukan berdasarkan panduan dari CEBM *Oxford University* 2011. Proses pencarian literatur, seleksi artikel, hingga telaah kritis dilakukan berdasarkan konsensus dua penulis independen.

HASIL

Laporan ini meninjau studi-studi yang menilai efek dari sacubitril/valsartan dibandingkan dengan ACE inhibitor pada pasien STEMI yang menjalani PCI. Luaran yang menjadi fokus pada laporan ini adalah kejadian gagal jantung 6 bulan pasca STEMI. Hasil pencarian artikel dari 3 *database* ditampilkan pada Gambar 1. Dengan menggunakan kata kunci yang dijabarkan pada Tabel 1, ditemukan 90 artikel yang terdiri dari 37 artikel di PubMed, 22 artikel di Embase, dan 31 artikel di Cochrane. Proses seleksi meliputi penghapusan studi ganda, akses *full text*, serta penapisan dengan kriteria eligibilitas. Jumlah artikel tereksklusi beserta alasan eksklusinya dapat dilihat pada Prisma *flow chart* (Gambar 1). Pada akhir penyaringan, didapatkan 4 studi uji klinis yang memenuhi kriteria.

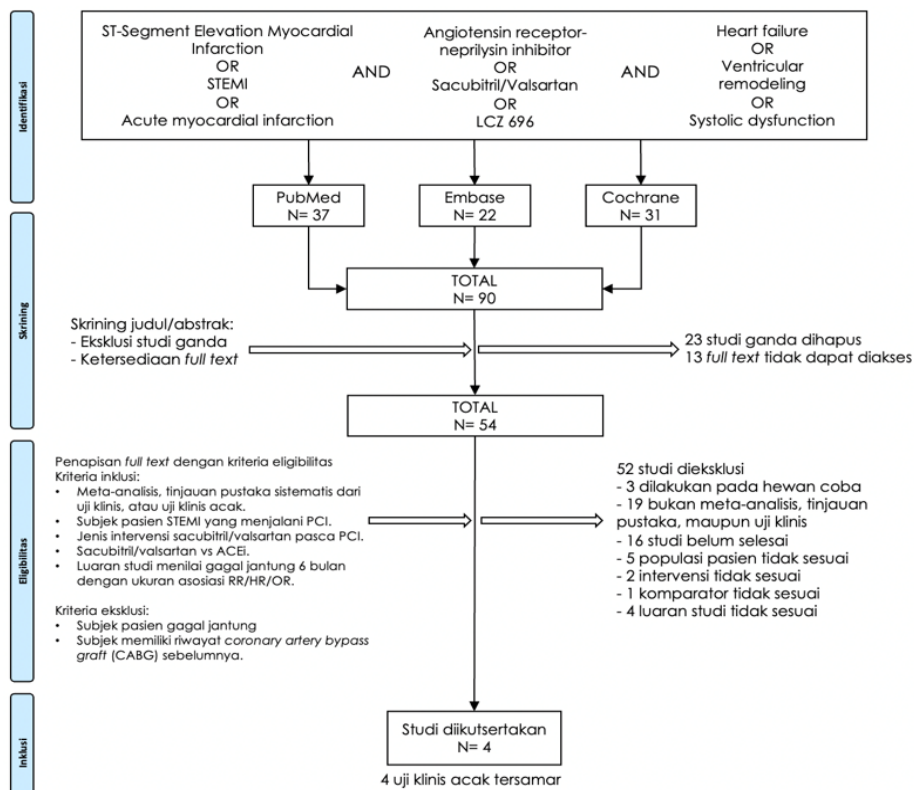
Empat studi yang diperoleh merupakan uji klinis acak tersamar. Dua studi dilakukan di Cina sementara 2 lainnya dilaksanakan di Mesir. Keempatnya merekrut pasien dengan STEMI yang menjalani PCI dengan jumlah subjek penelitian terkecil 100 pasien dan terbesar 200 pasien. Seluruh studi mengeksklusi pasien dengan riwayat infark sebelumnya serta riwayat gagal jantung atau disfungsi sistolik. Dosis sacubitril/valsartan yang diberikan bervariasi antara 2 x 50 mg hingga 2 x 200 mg. Sementara untuk kelompok kontrol, pembanding ACE inhibitor yang diberikan berupa enalapril atau ramipril dengan dosis yang bervariasi pula. Intervensi penelitian diberikan pasca PCI dengan durasi yang bervariasi antara 6 – 8 bulan.

Tabel 1. Strategi pencarian artikel (4-9 Oktober 2022)

Database	Terminologi pencarian	Hasil	Inklusi
PubMed	(((ST-segment elevation myocardial infarct* [Title/Abstract]) OR STEMI [Title/Abstract]) OR STEMI [MeSH Terms]) OR acute myocardial infarct* [Title/Abstract]) OR acute myocardial infarct* [MeSH Terms]) AND (((angiotensin receptor-neprilysin inhibitor [Title/Abstract]) OR Sacubitril/Valsartan [Title/Abstract]) OR Sacubitril/Valsartan [MeSH Terms]) OR LCZ 696 [Title/Abstract]) AND (((heart failure [Title/Abstract]) OR heart failure [MeSH Terms]) OR ventricular remodel* [Title/Abstract]) OR ventricular remodeling [MeSH Terms]) OR systolic dysfunction [Title/Abstract])	37	1
Embase	('st segment elevation myocardial infarction':ti,ab,kw OR 'stemi':ti,ab,kw OR 'stemi'/exp OR 'acute myocardial infarct*':ti,ab,kw OR 'acute myocardial infarction'/exp) AND ('angiotensin receptor neprilysin inhibitor':ti,ab,kw OR 'sacubitril plus valsartan':ti,ab,kw) AND ('heart failure':ti,ab,kw OR 'heart failure'/exp OR 'heart ventricle remodeling':ti,ab,kw)	22	1
Cochrane	#1 ("ST-segment elevation myocardial infarction" OR "STEMI" OR "acute myocardial infarction"):ti,ab,kw #2 MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees #3 ("angiotensin receptor-neprilysin inhibitor" OR "Sacubitril/Valsartan" OR "LCZ 696"):ti,ab,kw #4 ("heart failure" OR "ventricular remodeling" OR "systolic dysfunction"):ti,ab,kw #5 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees #6 (#1 OR #2) AND #3 AND (#4 OR #5)	31	2

Terdapat beberapa luaran yang dievaluasi oleh masing-masing studi. Namun demikian, seperti yang disebutkan sebelumnya, laporan ini hanya fokus pada luaran berupa kejadian gagal jantung 6 bulan pasca STEMI. Ringkasan studi ditampilkan pada Tabel 2.

Setelah mendapatkan hasil dari studi-studi yang relevan, kami juga melakukan telaah kritis untuk menilai validitas, kepentingan, serta penerapan dari masing-masing artikel terhadap kasus pada skenario klinis. Telaah kritis ditampilkan pada Tabel 3 dan Tabel 4.



Gambar 1. Flow chart alur seleksi literatur

Tabel 2. Karakteristik dari studi terinklusi

Penulis	Desain studi	Populasi	Intervensi	Komparator	Luaran
Dong, dkk. ¹⁹	Uji klinis acak tersamar ganda	STEMI anterior akut post-PCI N= 128	Sacubitril/valsartan 2 x 50 mg, uptitrasi	Enalapril 2 x 2,5–10 mg	Follow up selama 6 bulan Primer: • Perubahan NT-proBNP, LVEF, LVEDV, LVESV Sekunder: • Gagal jantung (rawat jalan atau rawat inap) • Kematian, reinfark, aritmia maligna, stroke
Wang, dkk. ²²	Uji klinis acak tersamar	STEMI anterior akut post-PCI N= 127	Sacubitril/valsartan 2 x 50 mg, uptitrasi	Enalapril 2 x 2,5–5 mg	Follow up selama 6 bulan Primer: • Perubahan LVEF Sekunder: • Gagal jantung • Kematian kardiak, reinfark, aritmia maligna
Rezq, dkk. ²³	Uji klinis acak tersamar ganda	STEMI post-PCI dengan syok kardiogenik N = 100	Sacubitril/valsartan 2 x 50–100 mg	Ramipril 1–2 x 5 mg	Follow up selama 6 bulan Primer: • MACE: gabungan kematian kardiak, reinfark, gagal jantung rawat inap Sekunder: • All-cause death , kematian kardiak, reinfark, stroke • Gagal jantung rawat inap
Rezq, dkk. ²⁴	Uji klinis acak tersamar ganda	STEMI post-PCI N = 200	Sacubitril/valsartan 2 x 50–100 mg	Ramipril 1–2 x 5mg	Follow up selama 6 bulan Primer: • MACE: gabungan kematian kardiak, reinfark, gagal jantung rawat inap Sekunder: • All-cause death , kematian kardiak, reinfark, stroke • Gagal jantung rawat inap

LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESV: left ventricular end-systolic volume; MACE: major adverse cardiovascular event; NT-proBNP: N-terminal-pro hormone brain natriuretic peptide; PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: infark miokard dengan elevasi segmen ST.

Tabel 3. Telaah kritis validitas uji klinis berdasarkan panduan CEBM dari Oxford University

Penulis	Randomisasi	Allocation concealment	Intention-to treat	Blinding	Komparabilitas antarkelompok	Perlakuan uji dan kontrol serupa
Dong, dkk. ¹⁹	+	+	-	+	+	+
	Pembagian kelompok uji dan kontrol dilakukan secara acak	Ditulis secara jelas di bagian metode	Peneliti menggunakan analisa per protokol	Subjek penelitian dan peneliti tidak mengetahui intervensi yang diberikan	Karakteristik dasar kelompok uji dan kontrol sebanding	Tata laksana pada kelompok uji dan kontrol (di luar intervensi) setara
Wang, dkk. ²²	+	+	+	+	+	+
	Pembagian kelompok uji dan kontrol dilakukan secara acak	Di bagian metode tertulis pembagian kelompok dengan <i>envelope method</i>	Jumlah subjek penelitian yang dirandomisasi di awal sama dengan jumlah yang dianalisis	Tim pengukur luaran tidak mengetahui intervensi yang diberikan kepada subjek penelitian. <i>Blinding</i> pada subjek tidak dijelaskan.	Karakteristik dasar kelompok uji dan kontrol sebanding	Tata laksana pada kelompok uji dan kontrol (di luar intervensi) setara
Rezq, dkk. ²³	+	?	+	+	+	+
	Pembagian kelompok uji dan kontrol dilakukan secara acak	Tidak dijelaskan di bagian metode	Jumlah subjek penelitian yang dirandomisasi di awal sama dengan jumlah yang dianalisis	Subjek penelitian dan peneliti tidak mengetahui intervensi yang diberikan	Karakteristik dasar kelompok uji dan kontrol sebanding	Tata laksana pada kelompok uji dan kontrol (di luar intervensi) setara
Rezq, dkk. ²⁴	+	?	+	+	+	+
	Pembagian kelompok uji dan kontrol dilakukan secara acak	Tidak dijelaskan di bagian metode	Ditulis secara jelas di bagian metode	Subjek penelitian dan peneliti tidak mengetahui intervensi yang diberikan	Karakteristik dasar kelompok uji dan kontrol sebanding	Tata laksana pada kelompok uji dan kontrol (di luar intervensi) setara

+: ada; -: tidak ada; ?: tidak jelas/tidak disebutkan.

Tabel 4. Telaah kritis *importance*, *applicability*, dan *level of evidence* studi berdasarkan panduan CEBM dari Oxford University

Penulis	Importance			Applicability		Level of evidence	
	Kekuatan hasil studi	Kebermaknaan statistik*	Presisi hasil studi	Domain	Kemampu laksanaan		Benefit outweighs harm
Dong, dkk. ¹⁹	+	+	+	+	+	+	2
	Gagal jantung bulan ke-6 pada kelompok uji dibandingkan kontrol 9,4% vs 26,6%, aHR 0,36, RR 0,35, NNT 5,82≈ 6	p= 0,037	IK95% 0,14 – 0,94 (aHR) IK95% 0,15 – 0,84 (RR)	Tidak jauh berbeda dari segi usia, jenis kelamin, faktor risiko Berbeda dari segi EF			
Wang, dkk. ²²	+	-	-	+	+	+	2
	Perawatan karena gagal jantung bulan ke-6 kelompok uji dibandingkan kontrol 22,1% vs 30,4%, RR 0,72, NNT 11,94≈ 12	p= 0,265	IK95% 0,4 – 1,2	Tidak jauh berbeda dari segi usia, jenis kelamin, faktor risiko Berbeda dari segi EF			
Rezq, dkk. ²³	+	+	+	-	+	+	2
	Perawatan karena gagal jantung bulan ke-6 kelompok uji dibandingkan kontrol 18% vs 38%, RR 0,47, NNT 5,00	p= 0,044	IK95% 0,24 – 0,94	Pasien dalam skenario klinis berbeda jauh dengan subjek penelitian (syok kardiogenik)			
Rezq, dkk. ²⁴	+	+	+	+	+	+	2
	Perawatan karena gagal jantung bulan ke-6 kelompok uji dibandingkan kontrol 18% vs 36%, RR 0,5, NNT 5,56≈ 6	p= 0,004	IK95% 0,31 – 0,82	Tidak jauh berbeda dari segi usia, jenis kelamin, faktor risiko Berbeda dari segi EF			

+: ada; -: tidak ada; *: kebermaknaan klinis pada p<0,05; aHR: adjusted HR; IK: interval kepercayaan; NNT: number needed to treat; RR: risiko relatif.

Dari penilaian validitas, keempat studi memiliki validitas yang baik. Hal ini ditunjukkan dengan dilakukannya randomisasi dan *blinding*, terdapat komparabilitas yang sebanding antarkelompok, serta perlakuan uji dan kontrol serupa. Namun, dua studi dari tim peneliti Rezaq, dkk.²³ dan Rezaq, dkk.²⁴ tidak menjelaskan metode *allocation concealment* dalam penelitian mereka. Hanya studi Dong, dkk.¹⁹ yang tidak menerapkan *intention-to treat*.

Dalam aspek *importance*, tiga studi (Dong, dkk.¹⁹, Rezaq, dkk.²³, dan Rezaq, dkk.²⁴) menunjukkan hasil yang baik dan saling mendukung. Hal ini ditunjukkan oleh efek protektif sacubitril/valsartan (RR <1) pada ketiganya yang disertai dengan presisi dan kebermaknaan statistik. Walaupun studi Wang, dkk.²² juga menemukan kejadian gagal jantung yang lebih rendah pada kelompok sacubitril/valsartan, kami tidak mendapatkan *importance* yang baik. Hal ini disebabkan oleh presisi studi yang mana interval kepercayaan melewati angka 1, sehingga tidak didapatkan kebermaknaan statistik. *Number needed to treat* (NNT) paling besar juga ditemukan pada studi Wang, dkk.²² jika dibandingkan dengan tiga studi lainnya (NNT 12 vs. 5–6).

Berdasarkan penilaian aplikabilitas, tiga studi (Dong, dkk.¹⁹, Wang, dkk.²², dan Rezaq, dkk.²⁴) lebih baik dibandingkan dengan studi Rezaq, dkk.²³ Hal ini didasarkan pada kesesuaian *domain* subjek penelitian dengan pasien dalam skenario klinis. Sedikit perbedaan terdapat pada karakteristik subjek dalam hal fungsi jantung saat admisi yang mana pasien pada skenario klinis laporan ini memiliki fraksi ejeksi baik (LVEF 55%) sementara subjek penelitian Dong, dkk.¹⁹, Wang, dkk.²², dan Rezaq, dkk.²⁴ memiliki fraksi ejeksi yang lebih rendah (LVEF <46%). Terdapat perbedaan jelas antara karakteristik subjek pada studi dari Rezaq, dkk.²³ yang mana subjek penelitian tersebut merupakan pasien STEMI dengan komplikasi syok kardiogenik. Melihat ketersediaan sacubitril/valsartan di Indonesia, maka keempat studi dapat mampu laksana. Efek samping yang dilaporkan oleh keempat studi tersebut minimal dan tidak terdapat perbedaan bermakna antarkelompok uji dan kontrol, sehingga manfaat yang ditawarkan lebih besar daripada kerugian dari obat ini.

DISKUSI

Pasien STEMI masih berisiko mengalami *remodeling* ventrikel dan komplikasi gagal jantung meskipun dengan revaskularisasi.^{8,9,19} Proses yang memerantarai meliputi aktivasi hormon neuroendokrin RAAS dan sistem saraf simpatis.^{11,12} Maka, regulasi RAAS merupakan salah satu dasar dalam penentuan regimen pengobatan pada pasien infark miokard. ARNI dinilai dapat memberikan efek kardioprotektif pasca STEMI melalui efek gandanya,

yakni: (1) mempertahankan peptida natriuretik yang memiliki efek natriuretik, diuretik, dan vasodilator sehingga menurunkan *preload* dan *afterload*; (2) inhibisi angiotensin II yang menghasilkan penurunan *afterload* dan penurunan ekspresi faktor pro-hipertrofi maupun fibrosis.^{15,19} Efek ganda dari ARNI mungkin memiliki nilai lebih jika dibandingkan dengan terapi standar ACE *inhibitor*.

Keempat studi yang didapat memiliki validitas yang baik. Maka, hasil dari setiap studi dapat dipertimbangkan. Secara umum, 4 uji klinis acak tersamar tersebut konsisten satu dengan yang lain dalam menunjukkan efek protektif dari sacubitril/valsartan, yang mana kejadian gagal jantung lebih rendah pada kelompok sacubitril/valsartan dibandingkan ACE *inhibitor* sehingga didapatkan RR <1 (Tabel 4). Namun, terdapat 1 studi dari Wang, dkk.²² yang tidak menemukan kebermaknaan statistik dengan interval kepercayaannya (IK) melewati batas nilai 1: RR 0,72; IK95% 0,4 – 1,2. Jika ditinjau lebih lanjut, studi tersebut memiliki kemiripan dengan ketiga studi lainnya dalam hal jumlah subjek penelitian, rerata usia, maupun tipe infark. Proporsi perokok dan komorbiditas juga tidak berbeda jauh dengan studi oleh Dong, dkk.¹⁹ Salah satu kemungkinan tidak ditemukannya presisi yang baik dan kebermaknaan statistik pada studi Wang, dkk.²² adalah waktu inisiasi sacubitril/valsartan yang lebih lama dibandingkan dengan studi lainnya (10 ± 3 hari pasca infark vs. dalam 24–40 jam).^{19,23} Peneliti menyebutkan keterlambatan inisiasi disebabkan oleh hemodinamik subjek penelitian mereka yang tidak stabil.²² Kemungkinan lainnya dari tidak ditemukan presisi adalah definisi operasional gagal jantung dari Wang, dkk.²² yang terbatas pada gagal jantung yang dirawat inap. Nilai RR dan IK95% yang berbeda mungkin didapatkan apabila penelitian tersebut mengikutsertakan gagal jantung rawat jalan juga pada luarannya seperti pada studi Dong, dkk.¹⁹ Durasi pemantauan >6 bulan juga diperlukan untuk menilai dampak jangka panjang dari penggunaan sacubitril/valsartan pada STEMI.

Efek yang teramati dari sacubitril/valsartan tidak terlepas dari *guideline-directed medical therapy* (GDMT) yang mana para subjek penelitian juga mendapatkan intervensi PCI, terapi *dual antiplatelet*, statin, maupun β -*blocker*. Maka, pemberian terapi standar sesuai panduan tetap diperlukan.

Efek protektif sacubitril/valsartan juga mencakup pasien STEMI yang mengalami komplikasi syok kardiogenik: RR 0,47 (IK95% 0,24 – 0,94; p=0,044), NNT 5.²³ Akan tetapi, baru ada satu studi yang didapatkan dengan temuan tersebut pada laporan ini, sehingga dibutuhkan studi tambahan yang dapat mengonfirmasi.

Lebih lanjut, mayoritas uji klinis yang diperoleh merekrut subjek penelitian dengan *culprit* arteri desendens anterior kiri (LAD). Efektivitas sacubitril/valsartan mungkin berbeda pada tipe STEMI lainnya dan butuh penelitian lebih lanjut. Selain itu, rerata fraksi ejeksi saat admisi pada keempat studi berada di bawah 45%. Besarnya manfaat sacubitril/valsartan dalam menurunkan risiko gagal jantung pasien STEMI mungkin berbeda pada pasien dengan LVEF dasar >45%.

Sacubitril/valsartan saat ini tersedia di Indonesia. Namun, perlu dicatat bahwa hambatan biaya dapat memengaruhi penerapan hasil studi di Indonesia. Penggunaan obat ini masih dibatasi bagi pengguna Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) sesuai dengan restriksi yang tercantum dalam daftar obat formularium nasional.²⁵ Untuk penggunaan di luar JKN, sacubitril/valsartan yang tersedia di Indonesia memiliki kisaran harga Rp 250.000–Rp 300.000 per strip (@14 tablet).

Laporan kasus berbasis bukti ini mengevaluasi potensi baru penggunaan ARNI di luar indikasinya saat ini (gagal jantung). Namun, masih terdapat keterbatasan antara lain durasi pencarian artikel yang pendek yang memungkinkan terlewatnya beberapa publikasi ilmiah. Selain itu, akibat keterbatasan akses jurnal, tidak semua naskah lengkap berhasil diperoleh. Pada laporan ini kami juga tidak berhasil menemukan bukti ilmiah dengan level tertinggi, yakni meta-analisis maupun tinjauan pustaka sistematis, yang sesuai dengan PICO pada skenario klinis.

SIMPULAN

Sacubitril/valsartan lebih efektif dibandingkan ACE inhibitor dalam menurunkan risiko gagal jantung 6 bulan pada pasien STEMI yang menjalani PCI dengan fungsi fraksi ejeksi yang menurun ringan (*mildly reduced EF*) (*level of evidence 2*). Menerjemahkan laporan ini ke dalam praktik klinis, kami merekomendasikan penggunaan sacubitril/valsartan untuk menurunkan risiko gagal jantung pada pasien STEMI yang menjalani PCI. Sacubitril/valsartan diberikan sebagai tambahan GDMT. Penting untuk memperhatikan waktu inisiasi karena penundaan dapat menurunkan efektivitas (*level of evidence 2*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/Menkes/675/2019 tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana sindroma koroner akut. Jakarta: Kemenkes; 2019.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39(2):119-

- 77.
3. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *JAMA*. 2022;327(7):662-75.
4. Dharma S, Andriantoro H, Purnawan I, Dakota I, Basalamah F, Hartono B, et al. Characteristics, treatment and in-hospital outcomes of patients with STEMI in a metropolitan area of a developing country: an initial report of the extended Jakarta Acute Coronary Syndrome registry. *BMJ Open*. 2016;6(8):e012193.
5. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Kemenkes; 2018.
7. BPJS Kesehatan. Penyakit katastropik berbiaya mahal. Jakarta: BPJS Kesehatan; 2021.
8. Xiong B, Nie D, Qian J, Yao Y, Yang G, Rong S, et al. The benefits of sacubitril-valsartan in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4852-62.
9. Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJM, Dreisbach JG, Forsyth P, Godeseth RL, et al. Effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodeling in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction late after myocardial infarction. *Circulation*. 2021;144(3):199-209.
10. Jernberg TJ, Omerovic EO, Hamilton EH, Lindmark KL, Desta LD, Alfredsson JA, et al. Prevalence and prognostic impact of left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2020;41(Supplement_2):ehaa946.
11. Miyazaki S, Kasai T, Miyauchi K, Miyazaki T, Akimoto Y, Takagi A, et al. Changes of matrix metalloproteinase-9 level is associated with left ventricular remodeling following acute myocardial infarction among patients treated with trandolapril, valsartan or both. *Circ J*. 2010;74(6):1158-64.
12. Grosman-Rimon L, Billia F, Wright E, Carasso S, Elbaz-Greener G, Kachel E, et al. Neurohormones, inflammatory mediators, and cardiovascular injury in the setting of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(5):685-701.
13. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-8.
14. Berezin AE, Berezin AA. Adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers. *Dis Markers*. 2020;2020:1215802.
15. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):663-70.
16. 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.
17. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, Yao X, Shah ND, Dunlay SM. Comparative effectiveness of sacubitril-valsartan versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2020;8(1):43-54.
18. Liu S, Yin B, Wu B, Fan Z. Protective effect of sacubitril/valsartan in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2022;23(6):406.
19. Dong Y, Xu Y, Ding C, Yu Z, Xia X, et al. Comparing the efficacy of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and enalapril in acute anterior STEMI patients after primary percutaneous coronary intervention: a prospective randomized trial. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(1):42-54.
20. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1845-55.
21. Pathak P. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in acute myocardial infarction. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11-2.
22. Wang H, Fu X. Effects of sacubitril/valsartan on ventricular remodeling in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute anterior wall myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2021;32(5):418-26.
23. Rezaq A, Saad M, El Nozahi M. Sacubitril/valsartan versus ramipril in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction and cardiogenic SHOCK (SAVE-SHOCK): a pilot randomized controlled

- trial. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021;11(6):734-42.
24. Rezq A, Saad M, El Nozahi M. Comparison of the efficacy and safety of sacubitril/valsartan versus ramipril in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2021;143:7-13.
 25. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Daftar obat fornas [Internet] [Cited October 16, 2022]. Available from: https://e-fornas.binfar.kemkes.go.id/index.php/front/Daftarobat/obat_fornas.