

TINJAUAN PUSTAKA

EFEKTIVITAS BIAYA SACUBITRIL / VALSARTAN DALAM MENGURANGI REHOSPITALIASASI PADA PENGOBATAN GAGAL JANTUNG DENGAN FRAKSI EJEKSI BERKURANG DIBANDINGKAN DENGAN PENGGUNAAN OBAT GOLONGAN ACE INHIBITOR

Kharisma Sukma Nanda¹, Muhammad Perdana Airlangga², Nurma Yulianasari³, Yudith Annisa Ayu Rezkitha⁴

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammdiyah Surabaya Jalan Sutorejo No.59, Dukuh Sutorejo, Mulyorejo, Kota Surabaya Jawa Timur Indonesia 60113

Kharisma.sukmananda@gmail.com
085954810315

Abstrak: Gagal jantung merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup besar, serta risiko kematian yang tinggi pada negara maju maupun negara berkembang, sehingga membutuhkan manajemen terapi yang tepat untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) adalah standar perawatan yang biasa digunakan selama ini, namun sacubtril/valsartan banyak dibicarakan dan memberikan resiko kematian yang lebih rendah serta mengurangi rehospitalisasi pada pasien gagal jantung dibandingkan dengan penggunaan ACEI. Oleh karena itu, sacubtril/valsartan cenderung lebih hemat biaya dibandingkan dengan ACEI (standar perawatan saat ini). Tujuan penulisan ini untuk mengetahui efektivitas biaya sacubtril/valsartan dibandingkan dengan enalapril (ACEI) dalam pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang.

Kata kunci: Pasien Gagal Jantung, fraksi ejeksi berkurang, sacubtril/valsartan, ACEI, Efektivitas biaya sacubtril/valsartan

Abstract: *Heart failure is a public health problem with considerable morbidity and mortality, as well as a high risk of death in both developed and developing countries, so it requires proper therapeutic management to reduce morbidity and mortality. angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) atau angiotensin receptor blocker (ARB) is the standard of care commonly used so far, but sacubtril/valsartan is widely discussed and provides a lower risk of death and reduces rehospitalization of patients with heart failure compared to ACEI use. Therefore, sacubtril/valsartan tends to be more cost-effective compared to ACEI (current standard of care). The aim of this paper is to determine the cost-effectiveness of Sacubtril/valsartan compared to enalapril (ACEI) in the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction.*

Keywords: *Heart Failure patient, reduced ejection fraction, Sacubtril/Valsartan, ACEI, Cost effectiveness of Sacubtril/valsartan*

PENDAHULUAN

Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia yang diperkirakan sekitar 26 juta orang di seluruh dunia. Dari populasi dunia, Asia menyumbang sekitar lebih dari 60%. Perkiraan prevalensi gagal jantung di Asia sekitar 1-5%, dibandingkan di Eropa dan Amerika Utara sebanyak 1-2%. Di Asia, yang menjadi perhatian adalah usia pasien pada gagal jantung relatif lebih muda dengan kondisi klinis yang lebih berat dibandingkan dengan Eropa dan Amerika.⁴

Di Negara seperti Amerika, Inggris, Selandia Baru, dan Australia, 1% dari populasi penduduk di diagnosis gagal jantung. 3-5% penduduk diatas 65 tahun dan 10% berusia 75 tahun akan menderita gagal jantung. Menurut data riset kesehatan dasar (RISKESDAS) prevalensi penyakit gagal jantung di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,13% atau diperkirakan sekitar 229.696 orang, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter/ gejala sebesar 0,3% atau diperkirakan sekitar 530.068 orang.²

Selama beberapa tahun terakhir, terapi yang digunakan pada pasien gagal jantung yaitu dengan menggunakan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI), *β -blocker*, dan antagonis reseptor mineralokortikoid, golongan obat ini dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang.⁴ Oleh karena itu terdapat suatu pengembangan dan penemuan terapi farmakologis terbaru untuk meningkatkan hasil yang lebih baik pada pasien gagal jantung yaitu menggunakan inhibitor reseptor-neprilysin angiotensin (ARNI). ARNI merupakan golongan baru yang bekerja untuk menghambat simultan neprilysin (netral endopeptidase / NEP) dan blokade *renin-angiotensin aldosteron system* (RAAS).⁴

Salah satu yang termasuk ARNI adalah sacubitril/valsartan dikenal juga dengan LCZ696. Penambahan sacubitril/valsartan diketahui dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pada pasien gagal jantung. Hal ini diketahui dari

penelitian yang dilakukan oleh Yandrapalli *et al.*, 2018, yang menyebutkan bahwa sacubitril /valsartan lebih unggul dibandingkan dengan standar perawatan pengobatan sebelumnya pada pasien gagal jantung seperti enalapril dari golongan ACEI.⁵

Saat ini sacubitril/valsartan sudah disetujui untuk digunakan pada pasien gagal jantung dengan pengurangan fraksi ejeksi di Amerika Serikat. Sacubitril / valsartan bisa menjadi pengobatan dengan biaya yang efektif serta dapat menyebabkan pencegahan ribuan kematian dini dan rawat inap yang berulang (rehospitalisasi).³ Efektivitas sacubitril / Valsartan sebagai terapi pengobatan gagal jantung masih terbatas, oleh karena itu penulisan ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas biaya sacubitril valsartan dibandingkan dengan ACEI dalam pengobatan gagal jantung.

METODOLOGI

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini dengan cara mengumpulkan data dan menganalisis artikel-artikel penelitian

tentang efektivitas biaya sacubitril / valsartan dalam mengurangi rehospitalisasi pada pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang dibandingkan dengan penggunaan obat golongan ACE-Inhibitor. Artikel-artikel ini diperoleh dengan menggunakan beberapa kata kunci melalui database online seperti *PubMed* dan *google scholar* menggunakan analisis PICO dengan keyword atau kata kunci; Pasien Gagal Jantung, fraksi ejeksi berkurang, sacubitril / valsartan, ACEI, Efektivitas biaya sacubitril / valsartan. Artikel ini memiliki kriteria yang di tinjau adalah semua review yang membahas mengenai efektivitas biaya sacubitril / valsartan dibandingkan dengan ACEI, literatur yang digunakan berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia, seluruh artikel dari tahun penerbitan 2014-2020, menggunakan format full text, serta membahas secara spesifik efektivitas biaya sacubitril / valsartan dalam mengurangi rehospitalisasi pada pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang dibandingkan dengan penggunaan obat golongan ACE-Inhibitor.

ISI

Gagal jantung adalah sindrom kompleks yang dapat terjadi apabila curah jantung tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen didalam tubuh. Manifestasi gagal jantung yang utama yaitu sesak napas atau nafas pendek ketika istirahat, saat melakukan aktifitas, saat kelelahan, tanda adanya retensi cairan yang dapat menyebabkan kongesti paru atau edema perifer, dan terdapat bukti objektif pada gangguan struktur atau fungsi jantung ketika istirahat (kardiomegali, murmur jantung, suara jantung ke tiga). Tanda khas pada gagal jantung yaitu takikardi, rhonki paru, efusi pleura, takpnea, edema perifer, hepatomegali, peningkatan tekanan vena jugularis.⁶

Menurut NYHA (New York Heart Association), gagal jantung di klasifikasikan menjadi empat kelas yang mendeskripsikan berdasarkan gejala dan penurunan aktivitas fisik pada gagal jantung. Sedangkan menurut ESC (European Society of Cardiology) klasifikasi gagal jantung dibagi menjadi 3 tipe yaitu HfrEF (Heart Failure reduced Ejection Fraction), HFmrEF (Heart Failure

mid-range Ejection Fraction), dan HFpEF (Heart Failure preserved Ejection Fraction).⁷

Patofisiologi Gagal Jantung

Gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (HFREF) merupakan gagal jantung yang terjadi akibat gangguan kontraksi dari ventrikel kiri sehingga kekuatan pompa pada jantung juga ikut menurun.⁸ Pada gagal jantung terjadi penurunan curah jantung yang mengaktifkan beberapa mekanisme yaitu aktivasi sistem saraf simpatik yang dapat bersamaan dengan berkurangnya tonus parasimpatik. Aktivasi reseptor simpatis β -adrenergik yang meningkat dapat menyebabkan denyut jantung juga meningkat dan kontraksi miokard yang kuat mengakibatkan peningkatan curah jantung. Aktivasi yang meningkat ini dapat menstimulasi reseptor α -adrenergik miokard mengakibatkan arteri perifer vasokonstriksi dan inotropik positif. Dengan adanya penambahan arus adrenergik pada sistem saraf pusat akan mengakibatkan ventrikular takikardi atau *sudden cardiac death*.

Selain itu, vasokonstriksi aliran darah ginjal berkurang karena tonus simpatis pada ginjal meningkat. Selanjutnya hipofisis posterior melepaskan Arginine Vasopresin (AVP) agar tidak memperparah vasokonstriksi diperifer. Pelepasan AVP dan aldosterone juga distimulasi oleh angiotensin II yang menyebabkan disregulasi homeostasis garam dan air. Gagal jantung juga terjadi prostaglandin E2 (PGE2) dan prostaglandin I2 (PGI2) meningkat, serta melepaskan *atrial natriuretic peptide* (ANP) dan *brain natriuretic peptide* (BNP) bila ada regangan miokard dan peningkatan kadar natrium untuk meningkatkan ekresi garam dan air serta menghambat pelepasan renin-aldosteron.^{8,9} Kejadian tersebut dapat menyebabkan aktivasi mekanisme sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) dan kadar vasopresin dan neatriuretic peptide. Hal ini bisa mengakibatkan berkurangnya laju filtrasi ginjal dan fungsi ginjal menurun sehingga zat sisa dalam tubuh menurun.¹⁰

Terapi gagal jantung

Diagnosis dan terapi gagal jantung bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas, serta mencegah kondisi yang memburuk. Penatalaksanaan pada pasien gagal jantung secara farmakologis pada pasien gagal jantung dapat diberikan obat seperti *angiotensin converting-enzyme* (ACE) *inhibitor/ angiotensin receptor blockers* (ARB), digoksin, *isosorbide dinitrate* (ISDN), dan beta bloker.¹¹

Golongan ACEI diberikan kepada semua pasien gagal jantung simptomatik, sedangkan ARB diberikan sama seperti pemberian ACEI tetapi ditujukan pada pasien yang kontraindikasi terhadap ACEI. Golongan β -blocker diberikan untuk gejala ringan sampai berat (kelas fungsional II - IV NYHA) yang sudah mendapat terapi ACEI/ ARB. ISDN (isosorbide dinitrat) diberikan apabila ACEI dan ARB tidak dapat ditoleransi. Digoksin diberikan pada pasien dengan atrial fibrilasi dan irama sinus, gejala ringan sampai berat (NYHA II-IV) dan dosis optimal ACEI dan/atau ARB, dan β -blocker jika ada indikasi.⁶

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)

ACE-inhibitor bekerja dengan teknik memblokir peranan sistem RAA, dimana obat golongan ACE Inhibitor ini menekan efek vasokonstriksi angiotensin II dalam pembuluh darah sehingga dapat mengurangi resistensi perifer total tekanan darah, mengakibatkan natriuresis dan diuresis yang menunjang efek menurunnya tekanan darah dan menunjang untuk mengembalikan edema pulmonal sistemik serta remodeling jantung yang berfungsi pada gejala dan progresivitas gagal jantung kronik.¹²

Indikasi dari ACEI hanya diberikan pada semua pasien gagal jantung simptomatik dan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, dengan atau tanpa gejala. Namun pemakaian obat ACE- Inhibitor mempunyai efek samping berbentuk batuk kering yang diakibatkan kenaikan bradikinin, sehingga pemakaian obat ACE Inhibitor ini wajib diberikan bersama obat mukolitik untuk mengurangi efek samping dari obat tersebut.¹² ACEI tidak boleh diberikan pada pasien gagal jantung yang memiliki

riwayat angioedema, stenosis renal bilateral, kadar kalium serum $> 5,0$ mmol/L, serum kreatinin $> 2,5$ mg/dL, dan stenosis aorta berat.⁶

Sacubitril / Valsartan

Sacubitril/valsartan atau dikenal juga sebagai LCZ696 merupakan (juga dikenal dengan sebutan Novartis LCZ696) adalah *reseptor angiotensin II neprilysin inhibitor* (ARNI) yang memiliki mekanisme aksi baru yang memberikan hambatan simultan neprilysin (netral endopeptidase / NEP) dan memblokir renin-angiotensin aldosteron sistem (RAAS)⁴.

Sacubitril merupakan suatu senyawa aktif yang dihidrolisis lebih lanjut melalui esterase ke sacubitrilat, menghambat NEP yang kuat dan selektif. Sirkulasi peptida natriuretik yang aktif secara fisiologis meningkat karena terjadi penghambatan NEP, menghasilkan meningkatnya aksi natriuretik, diuretik, dan vasodilator. Penghambatan simultan dari RAAS dan NEP yang dapat mengoreksi ketidakseimbangan faktor neuro-humoral dianggap sebagai mekanisme yang menguntungkan

untuk gagal jantung.⁴ ARNI merupakan penemuan yang signifikan dibandingkan ACEI, karena penghambatan neprilysin bekerja secara sinergis dengan renin angiotensin serta menghambat RAAS untuk mencegah remodeling jantung dan mendukung kelangsungan hidup kardiomyosit.¹³

Sacubitril / valsartan, dapat diindikasikan pada pasien dewasa sebagai pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian kardiovaskular. Ketika memulai pengobatan menggunakan sacubitril / valsartan, ACEI dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) harus dihentikan. Selain itu, setiap pasien yang diobati dengan ACEI harus menjalani periode pencucian 36 jam sebelum memulai sacubitril/valsartan, untuk menghindari peningkatan risiko angioedema. Hal ini tidak perlu dilakukan saat beralih dari pengobatan ARB ke ARNI.¹⁴

Ketika memulai pengobatan sacubitril / valsartan, penting untuk memastikan bahwa tekanan darah memadai (TD sistolik > 100mmHg) dan tingkat kalium <5,5mmol/l.

Estimasi laju filtrasi glomerulus harus ≥ 30 ml/menit /1,73m² di bawah dari nilai ini, sacubitril / valsartan harus digunakan dengan hati-hati, dan tidak direkomendasikan pada penyakit ginjal stadium akhir dan pada pasien yang sedang menjalani hemodialisis.¹⁵ Sacubitril/valsartan memiliki efek samping yang paling signifikan yaitu hipotensi simptomatik, disfungsi ginjal, dan hiperkalemia. Terapi pengobatan ini tidak boleh digunakan pada pasien dengan riwayat angioedema yang sudah di terapi dengan ACE inhibitor atau terapi ARB sebelumnya. Sacubitril/valsartan dapat menyebabkan kerusakan janin saat diberikan kepada wanita hamil dan tidak boleh digunakan pada pasien yang sedang menyusui.¹⁴

Perbandingan Biaya sacubitril / valsartan dengan ACEI pada pengobatan gagal jantung

Sudah banyak saat ini peneliti yang membandingkan *Angiotensin Receptor - Neprilysin Inhibitor* (ARNI) dengan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) untuk mengurangi morbiditas dan

mortalitas pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF). Sacubitril/valsartan (ARNI) lebih unggul dari ACEI khususnya enalapril, mengurangi risiko kematian kardiovaskular (CV) atau rawat inap pertama pada 20 % dan penyebab kematian sebesar 16%. Dari hasil berbagai penelitian sacubitril / valsartan telah disetujui oleh otoritas regulasi Amerika dan Eropa untuk pengobatan HFrEF. Tingkat kematian akibat kardiovaskular selama 3,5 tahun adalah 16,5% dengan enalapril vs 13,3% dengan sacubitril/valsartan. Pengobatan gagal jantung dengan menggunakan sacubitril/valsartan sebenarnya jauh lebih mahal daripada ACE inhibitor atau opsi pengobatan ARB lainnya, akan tetapi hasil dari beberapa analisis yang dipublikasikan telah menyarankan bahwa sacubitril/valsartan opsi hemat biaya dan efektif karena dapat menyebabkan pencegahan ribuan kematian dini dan rawat inap yang berulang (rehospitalisasi) pada pasien HfrEF.¹⁶ Bila dibandingkan dengan enalapril, sacubitril/valsartan memperpanjang usia, mengurangi rehospitalisasi, dan memiliki rasio

efektivitas biaya tambahan yang lebih rendah. Angka kematian juga dapat sebagai penentu efektivitas biaya dalam analisis ini, perkiraan tersebut dapat memberikan perkiraan konservatif efektivitas biaya untuk sacubitril / valsartan.

Uji coba yang dilakukan di Institut Kesehatan Nasional Belanda untuk menganalisis perbandingan biaya sacubitril / valsartan dengan golongan ACEI memberikan saran yang positif bahwa sacubitril / valsartan dapat menjadi pilihan yang lebih hemat untuk pengobatan gagal jantung karena sebagian biaya diimbangi oleh pengurangan biaya rawat inap atau rehospitalisasi yang lebih jarang dibandingkan dengan menggunakan ACEI.³ Hasil kasus menunjukkan bahwa pasien yang diobati dengan sacubitril / valsartan memiliki angka kelangsungan hidup yang lebih tinggi daripada pasien yang diobati dengan enalapril. Prediksi rata-rata kelangsungan hidup untuk sacubiril/valsartan adalah 5,33 tahun dan enalapril 4,92 tahun. Total biaya pengobatan terutama biaya perawatan menurut penelitian

dibelanda pada sacubitril / valsartan berjumlah € 21,840 atau sekitar 376.884,19 rupiah sedangkan untuk enalapril berjumlah € 16.001 atau 276.122,89 rupiah. Pasien dengan pengobatan sacubitril / valsartan lebih jarang dirawat di rumah sakit dibandingkan pasien enalapril, maka memiliki biaya rawat inap yang lebih rendah sehingga dapat menghemat pengeluaran biaya pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang.¹⁷ Hasil tersebut sejalan dengan pedoman National Institute for Health and Care Excellence (NICE), yang merekomendasikan sacubitril / valsartan sebagai pilihan hemat biaya untuk pengobatan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang pada pasien dengan NYHA kelas II-IV, fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 35\%$ dan yang sudah menggunakan ACEI atau ARB dengan dosis yang stabil.¹⁷

Penelitian lain yang sudah dilakukan di Denmark, analisis dari tingkat kematian memiliki prediksi harapan hidup rata-rata 7,34 untuk terapi ACEI dan 8,07 pada sacubitril valsartan, dengan jumlah kenaikan

0,73 tahun kehidupan. Semua penyebab kematian pada tahun ke 5 diperkirakan 36% dan 40% pada kelompok sacubtril/valsartan dan ACEI.¹⁶ Namun studi lain menyimpulkan bahwa berkurangnya rehospitalisasi juga menjadi penentu utama efektivitas biaya. Pasien dewasa di Amerika Serikat dengan usia rata-rata 63,8 tahun terhitung bahwa ada 220 lebih sedikit rawat inap di rumah sakit per 1000 pasien gagal jantung yang diobati dengan sacubitril/valsartan dibandingkan dengan enalapril selama 30 tahun. Dari hal tersebut dapat diketahui bahwa penggunaan sacubitril/valsartan dapat mengurangi biaya rehospitalisasi yang lebih cepat dibandingkan dengan ACEI. Tetapi kekurangan dari sacubtril/valsartan yaitu memiliki efek samping seperti hipotensi, gagal jantung, hiperkalemia, dan gangguan ginjal. Kelompok sacubtril/valsartan memiliki lebih sedikit kunjungan gawat darurat untuk pasien gagal jantung daripada kelompok enalapril.³

KESIMPULAN

Sacubitril/valsartan dapat memberikan resiko kematian yang lebih rendah dan mengurangi rawat inap yang berulang (rehospitalisasi) akibat gagal jantung dibanding menggunakan ACE inhibitor. Pengobatan gagal jantung dengan menggunakan sacubitril/valsartan yang tergolong obat baru sebenarnya jauh lebih mahal daripada menggunakan obat yang sudah lama digunakan yaitu ACE inhibitor akan tetapi hasil dari analisis beberapa peneliti bahwa Sacubitril/valsartan merupakan pengobatan dengan opsi hemat biaya dan efektif karena dapat mengurangi biaya rawat inap kembali atau berulang (rehospitalisasi) pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang serta dapat mencegah kematian dini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewan P, Docherty KF, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan in Asian patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Korean Circ J*. 2019;49(6):669-684. doi:10.4070/kcj.2019.0136
2. Kementerian Kesehatan RI PD dan I. Situasi Kesehatan Jantung ; Mari Menuju Masa Muda Sehat, Hari Tua Nikmat Tanpa PTM dengan Perilaku Cerdik. Published online 2018:8.
3. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et al. Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1(6):666-672. doi:10.1001/jamacardio.2016.1747
4. Shaddy R, Canter C, Halnon N, et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). *Am Heart J*. 2017;193:23-34. doi:10.1016/j.ahj.2017.07.006
5. Yandrapalli S, Khan MH, Rochlani Y, Aronow WS. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*.

- 2018;12(8):217-231.
doi:10.1177/1753944718784536
6. PERKI. *Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung*. kedua.; 2020.
 7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
doi:10.1093/eurheartj/ehw128
 8. Annisa Rahmi Adriyanti, Eka Fithria Elfi H. Artikel Penelitian Gambaran Fungsi Ginjal pada Pasien Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Menurun dan Fraksi Ejeksi Normal di RSUP Dr . 2017;6(3):627-633.
 9. Imaligy UE. Gagal jantung pada Geriatri. *Ckd212*. 2014;4(1):19-24.
 10. Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: A review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342-1347.
doi:10.1136/heartjnl-2014-306775
 11. Parker JD, Ross HJ. Chronic congestive heart failure — a new therapeutic choice. 2016;188(16).
 12. Wulandari T, Nurmainah, Robiyanto. Gambaran Penggunaan Obat Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Rawat Inap Di Rumah Sakit Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak. *J Farm Kalbar*. 2015;3(1):1-9.
 13. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):167-176.
doi:10.1007/s10741-018-9757-1
 14. Cheng J, College M, Hospital W. Sacubitril/Valsartan (Entresto) for Heart Failure. Published online 2016.
 15. Fonseca C, Brito D, Ferreira J, Franco F, Morais J, Silva Cardoso J. Sacubitril/valsartan: A practical guide. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(5):309-313.
doi:10.1016/j.repc.2018.10.008
 16. McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*.

2018;104(12):1006-1013.
doi:10.1136/heartjnl-2016-310661

17. Ramos IC, Versteegh MM, de Boer RA, et al. Cost Effectiveness of the Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Sacubitril/Valsartan for Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in the Netherlands: A Country Adaptation Analysis Under the Former and Current Dutch Pharmacoeconomic. *Value Heal.* 2017;20(10):1260-1269.
doi:10.1016/j.jval.2017.05.013