Perbandingan Efek Samping ARNI vs ACEi/ARB pada Terapi Gagal Jantung

Anjar Nuryanto,[1] Riana Suwarni[2]
Dinas Kesehatan Kabupaten Sanggau, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Tata laksana farmakologi gagal jantung terus berkembang. Berbagai obat baru seperti ARNI *(angiotensin receptor neprilysin inhibitor)* masuk dalam standar pengobatan gagal jantung. Tinjauan sistematik ini bertujuan untuk membandingkan antara efek samping ARNI dan terapi standar gagal jantung sebelumnya. **Metode**: Penelitian ini menggunakan kaidah PRISMA untuk analisis artikel-artikel yang berasal dari PubMed dan Cochrane. **Hasil**: Total terdapat 2.741 artikel, tidak termasuk duplikat yang dipilih untuk dilakukan skrining judul dan abstrak. Terdapat 12 artikel yang memenuhi syarat untuk skrining menyeluruh. Dari 12 artikel, 4 artikel dipilih untuk analisis tinjauan sistematis. Terdapat 6.553 sampel, 2.580 di kelompok ARNI dan 2.390 di kelompok ACEi/ARB. Kelompok ARNI lebih baik dalam menurunkan risiko penurunan eGFR (RR: 0,51; 0,34-0,78) dan kejadian hiperkalemia (RR: 0,87; 0,76-0,99) tetapi risiko hipotensi simtomatik lebih besar (RR: 1,47; 1,23-1,70). **Simpulan**: Risiko hipotensi serta penurunan risiko kematian kardiovaskular dan rehospitalisasi lebih tinggi pada kelompok ARNI, sedangkan risiko penurunan eGFR dan hiperkalemia lebih tinggi pada kelompok ACEi/ARB.

Kata Kunci: ACEi, ARB, ARNI, gagal jantung.

ABSTRACT

Introduction: Pharmacological treatment of heart failure continues to develop. Newer drugs such as ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) have become standard for heart failure treatment. This systematic review aims to compare the side effects of ARNI with those of previous standard heart failure therapy. **Methods:** This research uses PRISMA rules to analyze articles from PubMed and Cochrane. **Results:** A total of 2,741 articles, excluding duplicates, were selected for title and abstract screening. Twelve articles met the requirements for thorough screening. Of the 12 articles, 4 articles were selected for systematic review analysis. There were 6,553 samples, 2,580 in the ARNI group and 2,390 in the ACEI/ARB group. ARNI was better in reducing the risk of decreased eGFR (RR: 0.51; 0.34-0.78) and the incidence of hyperkalemia (RR: 0.87; 0.76-0.99) but the risk of symptomatic hypotension was greater in the ARNI group (RR: 1.47; 1.23-1.70). **Conclusion:** The risk of hypotension as well as a reduced risk of cardiovascular death and rehospitalization was higher in the ARNI group, while the risk of decreased eGFR and hyperkalemia was higher in the ACEi/ARB group. **Anjar Nuryanto, Riana Suwarni. Comparison of ARNI vs ACEi/ARB Side Effects in Therapy of Heart Failure.**

Keywords: ACEi, ARB, ARNI, heart failure.

Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Gagal jantung adalah kumpulan gejala sesak napas, mudah lelah, kaki edema, pembatasan aktivitas fisik, tanda peningkatan tekanan vena jugularis, bunyi jantung ketiga, dan kardiomegali, disertai salah satu peningkatan kadar *B-type natriuretic peptide* (BNP) atau *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP).[1]

Prevalensi gagal jantung pada populasi orang dewasa di seluruh dunia adalah 1%-3% dengan insiden sebesar 1-20 kasus per 1.000 orang per tahun. Mortalitas akibat gagal jantung meningkat sesuai lamanya diderita, yaitu 2%-3% pada 30 hari pertama, 15%-30% pada 1 tahun pertama, 30%-50% pada 3 tahun pertama, dan 50%-75% pada 5 tahun pertama. Pada tahun 2017, prevalensi gagal jantung di Eropa adalah 1,7%, Amerika Serikat 2,4%, dan China 1,3%. Sementara di Indonesia tercatat prevalensi gagal jantung adalah 5%.[2]

Tanda yang sering ditemukan pada gagal jantung adalah peningkatan tekanan vena jugularis, bunyi jantung ketiga, *rales* di dasar paru, dan edema perifer. Gejala gagal jantung antara lain sesak napas saat aktivitas atau istirahat, *ortopnea, paraxysmal nocturnal dyspnea,* dan mudah lelah.[3] Gagal jantung diklasifikasikan berdasarkan nilai fraksi ejeksinya. *Heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) adalah jika fraksi ejeksi ≤40%, *heart failure with mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF) jika fraksi ejeksi 41%-49%, *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) jika fraksi ejeksi ≥50%, dan *heart failure with improved ejection fraction,* yaitu apabila fraksi ejeksi sebelum terapi ≤40% dan setelah terapi meningkat menjadi >40%. Berdasarkan gejalanya, gagal jantung diklasifikasikan sesuai kriteria New York Heart Association (NYHA), yaitu kelas 1: gejala timbul saat aktivitas berat, kelas 2: gejala timbul saat aktivitas biasa, kelas 3: gejala timbul saat aktivitas ringan, dan kelas

Alamat Korespondensi *email: projalanjar@gmail.com*

4: gejala timbul saat istirahat.[4]

Berbagai kombinasi obat digunakan untuk memperbaiki fungsi jantung, menghambat *remodelling* jantung, dan mengatasi retensi cairan. Obat yang sering digunakan yaitu *loop diuretic, renin-angiotensin system inhibitor* (ACEi *or* ARB *or* ARNI), *beta blocker, mineralocorticoid receptor antagonist* (MRAs), *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor* (SLGT2i), *hydralazine,* dan *isosorbide dinitrate*. Akhir-akhir ini *angiotensin receptor neprilysin inhibitor* (ARNI) menjadi obat utama gagal jantung menggantikan *angiotensin receptor blocker* (ARB) dan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi).[5] ARNI diklaim lebih andal dibandingkan ARB dan ACEi karena dapat menurunkan kematian kardiovaskular akibat gagal jantung dan menurunkan angka rawat inap karena gagal jantung hingga 20%.[6] Namun, ARNI lebih sering menimbulkan efek samping seperti hipotensi, hiperkalemia, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan angioedema.[7] Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek samping ARNI dan ACEi/ARB.

Metode

Penelitian berupa tinjauan sistematis menggunakan metode PRISMA. Artikel-artikel terpublikasi 5 tahun terakhir didapatkan melalui PubMed dan Cochrane menggunakan kata kunci *((Sacubitril OR ARNI OR ARB OR angiotensin receptor blocker OR valsartan OR angiotensin receptor neprilysin inhibitor OR sacubitril OR captopril OR valsartan OR lisinopril OR candesartan OR ramipril OR telmisartan) AND (Heart failure OR HF OR congestive heart failure OR CHF OR left ventricular dysfunction OR HFpEF OR HFmrEF OR HFrEF OR pre-HF OR reduced LVEF OR ejection fraction OR NT proBNP OR natriuretic peptide)*.[8]

Dua orang *reviewer* (An dan RS) melakukan skrining judul dan abstrak artikel menggunakan bantuan aplikasi Rayyan.[9] Kemudian artikel diperiksa secara penuh dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data dari artikel dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam Microsoft Excel untuk memudahkan pemilihan artikel sesuai kriteria penelitian.

Kriteria eligibilitas penelitian mengikuti kriteria "*Patients, Intervention, Comparator, Outcomes, and Study design* (PICOS) sebagai berikut:
Patients: Pasien gagal jantung
Intervention: Sacubitril/valsartan
Comparator: Enalapril atau *valsartan*
Outcomes: Penurunan eGFR, hiperkalemia, dan hipotensi simtomatik

Kriteria inklusi penelitian adalah pasien usia ≥18 tahun terdiagnosis gagal jantung, memiliki gejala dan tanda gagal jantung, NYHA kelas II-IV, tekanan darah sistolik ≥100 mmHg, tidak menggunakan obat inotropik, dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusinya pasien yang menggunakan ARNI dalam 6 bulan terakhir, kadar kalium melebihi 5,2 mmol/L, eGFR kurang dari 20 mL/menit/1,73, dan hipersensitivitas terhadap obat uji.

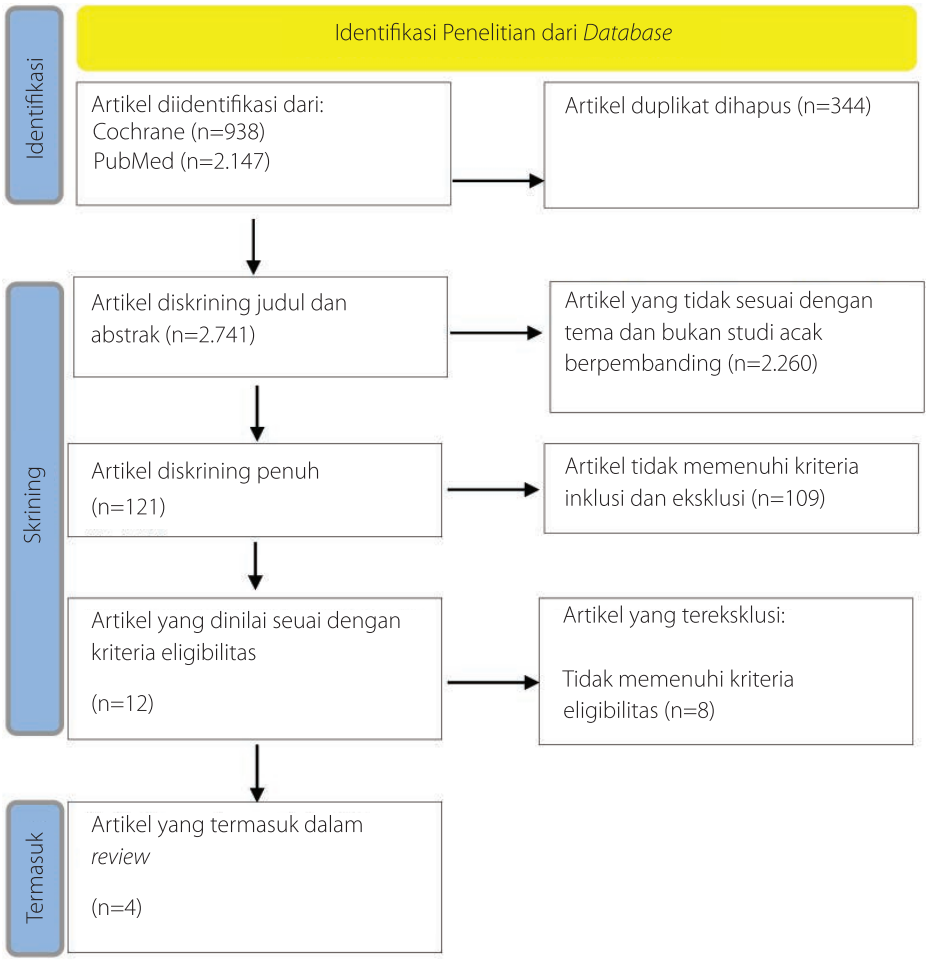
Hasil

Sejumlah 3.085 artikel (938 dari Cochrane dan 2.147 dari PubMed) terpilih untuk skrining judul dan abstrak. Setelah 344 artikel duplikat dihapus, 2.741 artikel tersisa diskrining judul dan abstraknya. Sebanyak 2.620 artikel dieksklusi, tersisa 121 artikel yang menjalani skrining penuh sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil akhirnya 4 artikel untuk dianalisis. Rincian proses pemilihan artikel dapat dilihat di **Skema**.

Artikel terpilih berusia kurang dari 5 tahun dan lokasi penelitian seluruhnya di Amerika Serikat. Desain penelitian yang digunakan seluruhnya sama, yaitu studi acak berpembanding dengan total sampel (jumlah pasien) mencapai 6.553 **(Tabel 1).**

Kelompok intervensi menggunakan obat dan dosis yang sama, yaitu *sacubitril/valsartan* 97/103 mg dua kali sehari. Di kelompok pembanding, 2 penelitian menggunakan *valsartan* 160 mg 2 kali sehari dan 2 penelitian lainnya menggunakan *enalapril* 10 mg 2 kali sehari **(Tabel 2).**

Penurunan eGFR adalah penurunan fungsi ≥25% dari fungsi awal ginjal sebelum



Skema. Diagram PRISMA.

Tabel 1. Desain penelitian dan jumlah sampel **(jumlah pasien)** dalam artikel yang ditelaah.

Judul	Penulis/ Tahun	Desain Penelitian	Sampel (Jumlah Pasien)		
			ARNI (Intervensi)	ACEi/ARB (Pembanding)	Total
Angiotensin Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced of Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure	Mentz, *et al.* (2023)[10]	Studi acak berpembanding	233	233	466
Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan by Dose Level Achieved in the PIONEER-HF Trial	Berg, *et al.* (2020)[11]	Studi acak berpembanding	199	211	410
Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	Scott, *et al.* (2019)[12]	Studi acak berpembanding	2.407	2.389	4.796
Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure	Velazquez, *et al.* (2019)[7]	Studi acak berpembanding	440	441	881
Total Sampel					6.553

Keterangan: ARNI: *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor*; ACEI: *Angiotensin converting enzyme inhibitor*; ARB: *Angitensin receptor blocker*.

Tabel 2. Rincian penggunaan obat dan durasi penelitian.

Penulis/Tahun	Intervensi	Pembanding	Durasi
Mentz, *et al.* (2023)[10]	*Sacubitril/Valsartan* 97/103 mg bid	*Valsartan* 160 mg bid	8 Minggu
Berg, *et al.* (2020)[11]	*Sacubitril/Valsartan* 97/103 mg bid	*Enalapril* 10 mg bid	8 Minggu
Scott, *et al.* (2019)[12]	*Sacubitril/Valsartan* 97/103 mg bid	*Valsartan* 160 mg bid	16 Minggu
Velazquez, *et al.* (2019)[7]	*Sacubitril/Valsartan* 97/103 mg bid	*Enalapril* 10 mg bid	8 Minggu

Keterangan: bid: dua kali sehari.

Tabel 3. Penurunan eGFR.

Penulis/Tahun	Sampel		Penurunan eGFR		RR (95% CI)
	ARNI	ACEi/ ARB	ARNI (%)	ACEi/ARB (%)	
Mentz, *et al.* (2023)[10]	233	233	50 (21,5)	72 (30,9)	0,69 (0,51-0,95)
Berg, *et al.* (2020)[11]	199	211	18 (9,0)	27 (12,8)	0,71 (0,40-1,24)
Scott, *et al.* (2019)[12]	2.407	2.389	33 (1,4)	64 (2,7)	0,51 (0,34-0,78)
Velazquez, *et al.* (2019)[7]	440	441	60 (13,6)	65 (14,7)	0,93 (0,67-1,28)

Keterangan: eGFR: *estimated glomerular filtration rate*; RR: *Risk ratio*; CI-*Confidence interval.*

Tabel 4. Hiperkalemia.

Penulis/Tahun	Sampel (Jumlah Pasien)		Hiperkalemia		RR (95% CI)
	ARNI	ACEi/ ARB	ARNI (%)	ACEi/ARB (%)	
Mentz, *et al.* (2023)[10]	233	233	45 (19,3)	43 (18,5)	1,05 (0,72-1,52)
Berg, *et al.* (2020)[11]	199	211	12 (6,0)	15 (7,1)	0,85 (0,41-1,77)
Scott, *et al.* (2019)[12]	2.407	2.389	316 (13,1)	361 (15,1)	0,87 (0,76-0,99)
Velazquez, *et al.* (2019)[7]	440	441	51 (11,6)	41 (9,3)	1,25 (0,84-1,84)

Keterangan: ARNI: *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor*; ACEI: *Angiotensin converting enzyme inhibitor*; ARB: *Angitensin receptor blocker.*

randomisasi. Seluruh penelitian baik di kelompok intervensi ataupun pembanding tercatat sampel (jumlah pasien) yang mengalami penurunan eGFR. Penelitian Mentz, *et al* (2023) dan Scott, *et al,* (2019) menunjukkan bahwa risiko untuk mengalami penurunan eGFR lebih besar pada kelompok pembanding**,** yaitu RR: 0,69 (0,51-0,95) dan RR: 0,51 (0,34-0,78). Sementara penelitian Berg, *et al,* (2021) dan Velazquez, *et al,* (2019) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna untuk risiko penurunan eGFR pada kedua kelompok penelitian RR: 0,71 (0,40-1,24) dan RR: 0,93 (0,67-1,28) **(Tabel 3).**

Hiperkalemia adalah kadar kalium ≥5,5 mmol/L di akhir penelitian. Keempat penelitian menunjukkan bahwa baik di kelompok intervensi maupun di kelompok pembanding tercatat efek samping tersebut. Tiga penelitian menunjukkan hasil tidak ada perbedaan risiko hiperkalemia di kedua kelompok. Hanya satu penelitian menunjukkan bahwa ARNI berisiko lebih rendah mengalami hiperkalemia dibandingkan ACEi/ ARB (RR: 0,87; 0,76-0,99) **(Tabel 4)**.

Hipotensi simtomatik adalah tekanan darah sistolik <90 mmHg dan diastolik <60 mmHg disertai gejala seperti nyeri kepala ringan, pusing, atau pingsan.[13] Keempat penelitian menunjukkan sampel penelitian pada kedua kelompok mengalami gejala hipotensi simtomatik, tetapi hanya 1 penelitian yang menyatakan bahwa kelompok ARNI lebih berisiko untuk mengalami hal tersebut (RR: 1,47; 1,23-1,70) **(Tabel 5)**.

Tabel 5. Hipotensi simtomatik.

Penulis/Tahun	Sampel (Jumlah Pasien)		Hipotensi Simtomatik		RR (95% CI)
	ARNI	ACEi/ARB	ARNI (%)	ACEi/ARB (%)	
Mentz, *et al.* (2023)[10]	233	233	56 (24,0)	36 (15,5)	1,56 (1,07-2,27)
Berg, *et al.* (2020)[11]	199	211	19 (9,5)	11 (5,2)	1,83 (0,89-3,75)
Scott, *et al.* (2019)[12]	2407	2389	380 (15,8)	257 (10,8)	1,47 (1,23-1,70)
Velazquez, *et al.* (2019)[7]	440	441	66 (15,0)	56 (12,7)	1,18 (0,85-1,64)

Keterangan: ARNI: *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor;* ACEI: *Angiotensin converting enzyme inhibitor;* ARB: *Angitensin receptor blocker.*

Pembahasan

Panduan pengobatan gagal jantung tahun 2013 menggunakan kombinasi beberapa obat, yaitu diuretik, ACEi, *beta blocker*, *aldosterone antagonist*, *digoxin*, dan inotropik. Belum ada obat golongan ARNI yang masuk dalam pilihan terapi **(Tabel 6).**[14]

Saat ini, pengobatan gagal jantung terbaru sedikit berubah, saat ini ARNI menjadi pilihan utama di samping ARB dan ACEi. Baik ARNI, ARB, atau ACEi memiliki rekomendasi kelas I dengan bukti tingkat A, tetapi penelitian membuktikan bahwa ARNI dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas melebihi ARB dan ACEi.[5] Berikut ditampilkan terapi gagal jantung berdasarkan AHA (2022) **(Tabel 7).**

Penelitian Bano, *et al,* (2021) menunjukkan bahwa *sacubitril/valsartan* 49/51 mg bid dapat menurunkan risiko rehospitalisasi dibandingkan penggunaan *enalapril* 5 mg bid (RR: 0,61; 0,39-0,97; p:0,03).[16] Hal yang sama didapat dari penelitian Velazquez, *et al* (2019) bahwa risiko rehospitalisasi jauh menurun pada kelompok *sacubitril/valsartan* dosis 97/103 mg bid dibandingkan kelompok *enalapril* dosis 10 mg bid (RR: 0,65; 0,37-0.84).[7] Jika ARNI dosis 97/103 mg bid dibandingkan dengan *valsartan* dosis 80 mg bid, juga menunjukkan hasil serupa, yaitu tingkat rehospitalisasi lebih rendah pada kelompok ARNI (p<0,05).[17] Penelitian McMurray, *et al*, (2014) menyatakan bahwa ARNI menurunkan risiko kematian kardiovaskular lebih besar 20% dibandingkan enalapril (HR: 0,80; 0,71-0,89; p<0,001).[6] Hasil yang sama juga didapatkan oleh Damman, *et al,* (2018) menyatakan ARNI lebih unggul dalam menurunkan kematian kardiovaskular dibandingkan *enalapril* (HR: 0,80; 0,71-0,89).[18]

Tabel 6. Obat-obat gagal jantung menurut AHA (2013).[15]

Obat	Dosis Awal per Hari	Dosis Maksimal
ACEi		
Captopril	6,25 mg tid	50 mg tid
Enalapril	2,5 mg bid	10-20 mg bid
Fosinopril	5-10 mg od	40 mg od
Lisinopril	2,5-5 mg od	20-40 mg od
Perindopril	2 mg od	8-16 mg od
Quinapril	5 mg bid	20 mg bid
Ramipril	1,25 mg-2,5 mg od	10 mg od
Trandolapril	1 mg od	4 mg od
ARB		
Candesartan	4-8 mg od	32 mg od
Losartan	25-50 mg od	50-150 mg od
Valsartan	20-40 mg bid	160 mg bid
Aldosterone Antagonist		
Spironolactone	12,5-25 mg od	25 mg od/bid
Eplerenone	25 mg od	50 mg od
Beta Blocker		
Bisoprolol	1,25 mg od	10 mg od
Carvedilol	2,125 mg bid	50 mg bid
Carvedilol CR	10 mg od	80 mg od
Metoprolol CR	12,5-25 mg od	200 mg od
Hydralazine* dan *Isosorbide dinitrate		
Fixed-dose combination	37,5/20 mg tid	75/40 mg tid

Keterangan: tid: tiga kali sehari; bid: dua kali sehari; od: sekali sehari. ACEI*: Angiotensin converting enzyme inhibitor;* ARB*: Angitensin receptor blocker.*

ARNI kurang berisiko menyebabkan penurunan eGFR dibandingkan ACEi/ARB. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada yang menyatakan bahwa ARNI memiliki efek samping lebih buruk daripada ACEi/ARB.[7,9,10,12] Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Causland, *et al,* (2020) bahwa risiko penurunan eGFR kelompok ARNI lebih rendah dibandingkan kelompok *valsartan* (HR: 0,39; 0,20-0,79).[19] ARNI memiliki efek proteksi terhadap fungsi ginjal lebih baik dari *enalapril* (HR: 0,63; 0,42-0,95).[18]

ARNI, ACEi/ARB berisiko menyebabkan hiperkalemia, secara statistik ketiga golongan obat tersebut memiliki risiko hiperkalemia yang sama.[7,9,11] Namun menurut Scott, *et al,* (2019) risiko hiperkalemia lebih rendah pada kelompok ARNI (RR: 0,87; 0,76-0,99).[11]

Risiko efek samping hipotensi simtomatik lebih tinggi pada kelompok ARNI dibandingkan pada kelompok ACEi dan ARB.[10,12] Fakta ini dikuatkan oleh Vardeny, *et al,* (2016) bahwa hipotensi lebih sering terjadi pada ARNI dibandingkan *enalapril* (p<0,001).[20] Namun penelitian Berg, *et al,* (2020) dan Velazquez, *et*

Tabel 7. Obat-obat gagal jantung menurut AHA (2022).[5]

Obat	Dosis Awal Sehari	Dosis Maksimal
ACEi		
Captopril	6,25 mg tid	50 mg tid
Enalapril	2,5 mg bid	10-20 mg bid
Fosinopril	5-10 mg od	40 mg od
Lisinopril	2,5-5 mg od	20-40 mg od
Perindopril	2 mg od	8-16 mg od
Quinapril	5 mg bid	20 mg bid
Ramipril	1,25 mg-2,5 mg od	10 mg od
Trandolapril	1 mg od	4 mg od
ARB		
Candesartan	4-8 mg od	32 mg od
Losartan	25-50 mg od	50-150 mg od
Valsartan	20-40 mg bid	160 mg bid
ARNI		
Sacubitril-valsartan	24/26 mg bid	97/103 mg bid
Aldosterone Antagonist		
Spironolactone	12,5-25 mg od	25 mg od/bid
Eplerenone	25 mg od	50 mg od
Beta Blocker		
Bisoprolol	1,25 mg od	10 mg od
Carvedilol	2,125 mg bid	50 mg bid
Carvedilol CR	10 mg od	80 mg od
Metoprolol CR	12,5-25 mg od	200 mg od
Hydralazine dan *Isosorbide dinitrate*		
Fixed-dose combination	37,5/20 mg tid	75/40 mg tid
SGLT2i		
Dapaglifozin	10 mg od	10 mg od
Empaglifozin	10 mg od	10 mg od
I1 Channel inhibitor		
Ivabradine	5 mg bid	7,5 mg bid
Soluble guanylate cyclase stimulator		
Vericiguat	2,5 mg od	10 mg od
Cardiac glycoside		
Digoxin	0,125-0,25 mg od	-

Keterangan: tid: tiga kali sehari; bid: dua kali sehari; od: sekali sehari.

ACEI: *Angiotensin converting enzyme inhibitor;* ARB: *Angitensin receptor blocker;* ARNI: *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor;* SGLT2i: *Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor.*

al, (2019) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kejadian efek samping pada kedua kelompok.[7,11]

SIMPULAN

Hipotensi serta penurunan risiko kematian kardiovaskular dan rehospitalisasi lebih tinggi pada kelompok ARNI, sedangkan penurunan eGFR dan hiperkalemia lebih tinggi pada kelompok ACEi/ARB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021;23(3):352–80. DOI: 10.1002/ejhf.2115.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of

epidemiology. Cardiovasc Res 2023;118(17):3272–87. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.

3. Jering K, Claggett B, Redfield MM, Shah SJ, Anand IS, Martinez F, et al. Burden of heart failure signs and symptoms, prognosis, and response to therapy. JACC Heart Fail 2021;9(5):386–97. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.01.011.y
4. Malik A, Chhabra L. Congestive heart failure. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [cited 2024 April 4]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/. PMID: 28613623
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. Circulation 2022;145(18):895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
6. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
7. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:1–9. DOI: 10.1136/bmj.n71.
9. Rayyan faster systematic reviews [Internet]. 2022 [cited 2024 March 25]. Available from: https://rayyan.ai
10. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, Lepage S, Morrow DA, Sarwat S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure. J Am Coll Cardiol 2023;82(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.019.
11. Berg DD, Braunwald E, DeVore AD, Lala A, Pinney SP, Duffy CI, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan by dose level achieved in the PIONEER-HF Trial. JACC Heart Fail 2020;8(10):834–43. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.06.008.
12. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Phil D, Ge J, Lam CSP, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019;381(17):1609–20; DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
13. Sharma S, Hashmi MF, Bhattacharya PT. Hypotension. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [cited 2024 May 24]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499961/
14. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart failure: Diagnosis, management and utilization. J Clin Med 2016;5(7):1–28; DOI: 10.3390/jcm5070062.
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. Circulation 2013;128(16):240–327; DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
16. Bano S, Bai P, Kumar S, Kumar N, Ali A, Pariya F, et al. Comparison of sacubitril/valsartan versus enalapril in the management of heart failure. Cureus 2021;13:1–5. DOI: 10.7759/cureus.16332.
17. Duan Y, Yu M, Xu Y. Effect of sacubitril-valsartan on chronic systolic heart failure and its effect on LVEF, 6-MWT, NT proBNP and NT proBNP/BNP levels. Trop J Pharmaceut Res 2023;22(6):1335–40.
18. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. JACC Heart Fail 2018;6(6):489–98. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
19. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, Anavekar NS, Senni M, Gori M, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2020;142(13):1236–45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643.
20. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGMHF trial. Eur J Heart Fail 2016;18(10):1228–34. DOI: 10.1002/ejhf.580.