

Tinjauan Pustaka

PERKEMBANGAN TERAPI FARMAKOLOGIS PADA GAGAL JANTUNG AKUT DEKOMPENSASI

Bistamy Muhammad Nursabur¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Sumedang

ABSTRAK

Pendahuluan: Gagal jantung kronik dapat mengalami deteriorasi lebih lanjut menjadi gagal jantung akut dekompensasi, dimana penderita penyakit tersebut menunjukkan prognosis yang buruk. Walaupun terdapat berbagai pilihan dalam standar terapi terkini, terapi-terapi tersebut masih memiliki berbagai kekurangan. Tinjauan pustaka berikut bertujuan untuk membahas perkembangan terapi-terapi terbaru dalam usaha menangani gagal jantung akut dekompensasi secara lebih efektif.

Metode: Tinjauan pustaka berikut ditulis setelah melakukan analisis dan sintesis berbagai buku dan artikel jurnal *full-text* yang didapatkan setelah melakukan penelusuran melalui Google, Google Scholar, PubMed, dan Clinical Key.

Pembahasan: Patomekanisme dari gagal jantung akut dekompensasi utamanya disebabkan oleh aktivasi yang berlebihan dari sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatetik, yang pada awalnya merupakan bentuk kompensasi kerusakan jantung. Manifestasi gangguan hemodinamik dari gagal jantung akut dekompensasi tersebut akan mengarah pada akumulasi dan redistribusi cairan menuju jaringan-jaringan. BMS-986231 (donor nitroksil murni generasi kedua), adrelezumab (antibodi terhadap adrenomedullin dengan sifat tidak menetralkan), dan sacubitril-valsartan (inhibitor neprilisin-antagonis reseptor angiotensin II tipe 1) telah dibuktikan secara praklinis dan klinis atas keamanan dan kemampuannya dalam memperbaiki hemodinamik yang terganggu akibat gagal jantung akut dekompensasi.

Simpulan: Terapi-terapi terbaru, yaitu BMS-986231, adrelezumab, dan sacubitril-valsartan, yang memiliki prospek yang baik dalam menangani gagal jantung akut dekompensasi perlu diteliti lebih lanjut untuk membuktikan efektivitasnya yang lebih baik daripada standar manajemen terkini.

Kata Kunci: adrelezumab, BMS-986231, gagal jantung, sacubitril-valsartan



ADVANCEMENT OF PHARMACOLOGICAL THERAPIES TOWARDS ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

ABSTRACT

Background: Chronic heart failure could undergo further deterioration as acute decompensated heart failure, which the sufferers will show bad prognosis. Despite various choices available in current standard therapies, these therapies still have several drawbacks. This literature review aims to disclose the development of latest discovered therapies as efforts to manage the acute decompensated heart failure in more effective ways.

Methods: This literature review was written after analyzing and synthesizing several books and full-text journal articles obtained through searching with the aid of Google, Google Scholar, PubMed, and Clinical Key.

Discussion: Pathomechanism of acute decompensated heart failure mainly originated from excessive activation of renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system, which acted as compensatory mechanisms against cardiac injury at first. The hemodynamics disturbances in acute decompensated heart failure will manifest toward accumulation and redistribution of fluids throughout the body tissues. BMS-986231 (second generation of pure nitroxyl donor), adrecizumab (non-neutralizing antibodies against adrenomedullin), and sacubitril-valsartan (neprilysin inhibitor-type 2 angiotensin II receptor antagonist) has been proved preclinically and clinically regarding their safety and capabilities to improve the hemodynamics imbalances caused by acute decompensated heart failure

Conclusion: The latest discovered therapies, which are BMS-986231, adrecizumab, and sacubitril-valsartan, which have good prospects in managing acute decompensated heart failure need to be explored further to prove their better effectivities than the current standard managements.

Keywords: adrecizumab, BMS-986231, heart failure, sacubitril-valsartan

1. PENDAHULUAN

Modernisasi dari gaya hidup manusia memiliki dampak buruk terhadap berkembangnya epidemik global dari *non-communicable diseases* atau penyakit tidak menular yang mana terdiri atas empat penyakit utama: kanker, penyakit kardiovaskular dan respirasi, serta diabetes mellitus.^[1,2] Gaya hidup berupa merokok, meminum alkohol, dan mengonsumsi makanan asin secara berlebihan dapat meningkatkan risiko terdampak dari penyakit tidak menular.^[3] WHO menyatakan bahwa penyakit tidak menular menjadi penyebab utama dari kematian dimana tingkat mortalitas di seluruh dunia mencapai 41 juta jiwa pada tahun 2018 dan di Indonesia mencapai 1,8 juta jiwa pada tahun 2016. Di antara keempat jenis utama dari penyakit tidak menular, penyakit kardiovaskular menjadi penyakit utama dalam menyumbangkan jumlah kematian terbanyak yang mencapai 17,9 juta jiwa pada skala global di tahun 2018 dan 65

ribu jiwa pada skala nasional di tahun 2016.^[4,5] Salah satu penyakit kardiovaskular yang penting untuk diselidiki lebih lanjut adalah gagal jantung dimana prevalensinya mencapai 64 juta penderita di seluruh dunia pada tahun 2017. Tambahan pula, gagal jantung memiliki nilai *years lost due to disability* (YLD) sekitar 9 juta jiwa secara global yang menempatkannya menjadi satu di antara enam penyakit utama dalam *Global Burden of Disease* (GBD).^[6,7]

Gagal jantung merupakan sindrom klinis yang disebabkan kerusakan struktur dan fungsi pada myocardium yang dapat diakibatkan oleh beberapa etiologi, di antaranya adalah iskemia, hipertensi, dan diabetes. Kerusakan tersebut akan menyebabkan gangguan pada pemompaan darah dan aliran balik vena.^[8,9] Kedua gangguan tersebut memiliki manifestasi klinis berupa dispnea, batuk, edema pada tungkai bawah, rasa letih, mual, nafsu makan yang berkurang, dan palpitasi.^[8]



Organ jantung pada pekan pertama hingga keempat setelah terjadi gangguan awal akan mengalami keseimbangan antara perbaikan fisiologis dan kerusakan patologis. Namun, apabila berlangsung lebih dari empat pekan, gagal jantung akan berprogresi menuju gagal jantung kronik yang memiliki probabilitas untuk mengalami keadaan inflamasi yang lebih parah.^[10] Kemudian, gagal jantung kronik yang mengalami deteriorasi lebih lanjut akan menyebabkan penderitanya mengalami gagal jantung akut dekompensasi.^[11]

Gagal jantung akut dekompensasi utamanya diasosiasikan dengan beberapa faktor pencetus seperti aritmia, disfungsi katup, dan iskemia akut, yang mana masing-masing meliputi 30% dari kasus-kasus gagal jantung akut dekompensasi.^[12] Mekanisme utama yang menyebabkan terjadinya gagal jantung akut dekompensasi merupakan akumulasi berlebih atau redistribusi dari volume darah dan cairan interstisial. Akumulasi cairan tersebut akan menimbulkan kongesti hemodinamik yang mana memunculkan beberapa manifestasi klinis yang terkait, seperti mengi, dispnea ketika tidur, ortopnea, takikardia, serta edema pada abdomen dan kaki.^[11,13,14] Walaupun gagal jantung akut dekompensasi berasal dari deteriorasi lanjutan dari gagal jantung kronik, manajemen penyakit tersebut berbeda dengan gagal jantung kronik.^[14]

Manajemen terhadap gagal jantung akut dekompensasi berpusat pada stabilisasi hemodinamik, penunjang untuk oksigenasi dan ventilasi, dan peringanan gejala-gejala.^[14] Injeksi intravena dari diuretik, seperti furosemid dan bumetanid, telah umum digunakan untuk mengurangi penumpukan cairan berlebih. Apabila pasien tidak memberikan respons pada diuretik, maka manajemen ultrafiltrasi dapat dilaksanakan. Vasodilator, seperti nitrat dan hidralazin, dapat digunakan pada pasien dengan peningkatan pada tekanan pengisian dan *afterload* dari ventrikel kiri. Apabila pasien tidak merespons baik pada vasodilator atau memiliki tekanan sistolik di bawah 90 mmHg, inotrop, seperti dobutamin, dapat diberikan pada pasien tersebut. Oksigenasi pasien dapat diperbaiki

dengan terapi suplemen oksigen melalui nasal kanul, masker oksigen, atau ventilator mekanik. Terkait salah satu gejala gagal jantung akut dekompensasi, nesiritid yang diberikan melalui intravena dapat digunakan untuk meringankan dispnea yang dialami pasien.^[14-16] Walaupun manajemen-manajemen tersebut lazim digunakan, dalam praktiknya masih terdapat berbagai kekurangan. Penggunaan diuretik yang dapat memperbaiki oksigenasi melalui perbaikan kongesti paru ternyata tidak mampu untuk mengubah faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya gagal jantung akut dekompensasi. Alternatif diuretik berupa ultrafiltrasi menunjukkan efikasinya yang mengecewakan dan peningkatan kejadian *adverse effects*. Nitrat yang ditujukan sebagai vasodilator pun tidak mampu mencapai tujuannya pada beberapa pasien gagal jantung. Alternatif vasodilator tersebut yang berupa inotrop juga menunjukkan hasil yang tidak baik dimana fungsinya dalam stabilisasi hemodinamik hanya berlangsung dalam jangka pendek saja. Terapi-terapi yang tidak berhasil tersebut menyebabkan pasien-pasien gagal jantung memerlukan perawatan di rumah sakit. Walaupun tingkat mortalitas pasien-pasien yang dirawat berkisar dari 4-8%, tingkat mortalitas tersebut mengalami peningkatan ketika pasien tersebut dipulangkan mencapai 10-15% dan 20-30% akan memerlukan perawatan kembali di rumah sakit. Fakta-fakta tersebut mengarah pada kebutuhan untuk mengembangkan strategi-strategi baru dalam terapi gagal jantung akut dekompensasi.^[17,18] Maka dari itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengulas beberapa strategi terapi terbaru dalam usaha untuk menangani gagal ginjal akut dekompensasi.

2. METODE

Penulisan tinjauan pustaka berikut diawali dengan pencarian pustaka yang dilakukan dengan bantuan mesin pencari berupa Google, Google Scholar, PubMed, dan Clinical Key. Dalam proses pencarian tersebut, terdapat beberapa kata kunci yang dimasukkan, yaitu *acute decompensated heart failure*, *adrecizumab*, *BMS-98631*, *non-communicable disease*, *pathogenesis*, *therapy*, *treatment*,



sacubitril-valsartan, dan kombinasi kata-kata kunci tersebut. Berdasarkan pustaka yang telah didapatkan, penulis memilih pustaka yang bersifat *full-text*, berkaitan dengan topik, dan dipublikasikan dalam jangka waktu maksimal 10 tahun terakhir. Kemudian, tinjauan pustaka ini ditulis setelah melakukan analisis dan sintesis dari referensi-referensi yang telah didapatkan.

3. PEMBAHASAN

Patomekanisme gagal jantung akut dekompensasi

Curah jantung atau *cardiac output* merupakan salah satu komponen fisiologis dalam kerja dari jantung. Curah jantung didefinisikan sebagai volume darah yang diejeksikan oleh ventrikel per menit, yang mana merupakan hasil perkalian antara volume sekuncup (*stroke volume*) dengan detak jantung. Alterasi dari *preload* (derajat dari distensi miokardium sebelum kontraksi terjadi), kontraktilitas jantung, dan *afterload* (hambatan yang harus dilawan oleh ventrikel agar dapat melakukan ejeksi darah) yang memengaruhi nilai volume sekuncup mampu memanipulasi nilai curah jantung.^[8,19,20] Manipulasi dari nilai curah jantung inilah yang menjadi salah satu faktor terjadinya gagal jantung, baik dengan fraksi ejeksi yang normal atau berkurang.^[21,22]

Gagal jantung dapat terjadi dengan fraksi ejeksi yang berkurang, normal, atau keduanya.^[23] Gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang dapat terjadi ketika iskemia menyebabkan berkurangnya jumlah miokardium yang fungsional dalam melakukan ejeksi darah. Hipertensi yang tidak terkontrol pun dapat pula menjadi faktor penyebab gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang melalui peningkatan berlebih dari tekanan yang harus dilawan. Akibat dari keadaan tersebut, *preload* pada ventrikel akan meningkat. Pada awalnya, volume sekuncup akan meningkat sebagai konsekuensi dari kontraktilitas ventrikel kiri yang meningkat. Namun, seiring berjalannya waktu, distensi dari ventrikel kiri tersebut menyebabkan kontraktilitasnya berkurang sehingga kemampuannya untuk mengatasi *afterload* agar ejeksi darah terjadi akan berkurang hingga <40%, dengan kata

lain telah terjadi disfungsi sistol dari ventrikel kiri.^[8,12,23] Manifestasi dari kejadian tersebut berujung pada hipoperfusi dari jaringan-jaringan yang diakibatkan oleh berkurangnya curah jantung.^[8]

Gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (>40%) terjadi ketika iskemia yang menyebabkan reduksi pada konsentrasi ATP mengganggu proses relaksasi miokardium yang mana bergantung pada ATP.^[8,24,25] Fibrosis pada jantung juga berperan dalam patogenesis gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal dimana fibrosis menyebabkan berkurangnya daya regang dari ventrikel kiri (*left ventricular compliance*) sehingga tekanan pengisian ventrikel kiri (*left ventricular filling pressure*) akan tetap berada dalam nilai yang tinggi.^[24,26] Kedua hal ini akan berlanjut menuju berkurangnya nilai curah jantung akibat disfungsi diastol dari ventrikel kiri tersebut dengan mekanisme yang sama dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang, yaitu melalui pengurangan kontraktilitas ventrikel. Tambahan pula, disfungsi ventrikel kiri, baik sistolik maupun diastolik, akan menyebabkan terjadinya elevasi pada tekanan atrium kiri yang berlanjut menjadi elevasi tekanan kapiler paru-paru sehingga menyebabkan kongesti paru-paru.^[8,12]

Berkurangnya curah jantung pada gagal jantung akan menginisiasi mekanisme kompensasi dari tubuh melalui aktivasi sistem neurohormonal yang terdiri dari dua komponen: sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) dan sistem saraf simpatetik.^[27] Aktivasi SRAA diawali dengan stimulasi baroreseptor pada dinding arteriol aferen ginjal oleh tekanan perfusi yang berkurang untuk melepaskan renin, enzim jenis aspartil protease, dari sel jukstaglomerulus melalui jalur yang melibatkan peran kalsium.^[28,29] Renin selanjutnya berperan dalam memotong 10 asam amino dari angiotensinogen, yang utamanya disintesis dalam hati, untuk membentuk angiotensin I dan meninggalkan sebuah protein yang tersusun atas 98% protein induk yang disebut sebagai des(angiotensin I)angiotensinogen (des(AngI)AGT). Fungsi fisiologis dari des(AngI)AGT belum diketahui, sedangkan angiotensin



I memiliki fungsi vasokonstriksi walaupun tidak mampu mengubah fungsi sirkulasi secara signifikan.^[28,30,31] Angiotensin I selanjutnya akan diubah oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) dalam pembuluh darah paru-paru untuk membentuk angiotensin II.^[31] Angiotensin II memiliki fungsi untuk vasokonstriksi arterial sistemik yang berperan dalam mempertahankan tekanan darah dan aliran darah menuju organ-organ vital (otak dan jantung). Dalam kaitannya dengan jantung, angiotensin II dapat menyebabkan hipertrofi miosit dan fibroblas serta deposisi kolagen yang akan menyebabkan terjadinya fibrosis miokardium. Selain itu, angiotensin II mampu menginisiasi sintesis aldosteron dengan berikatan dengan reseptor AngII tipe 1 (AT₁). Sintesis aldosteron tersebut dijalankan melalui dua tahap utama: mobilisasi kolesterol dari droplet lipid menuju mitokondria dan aktivasi kolesterol ester hidrolase. Aldosteron yang telah disintesis tersebut akan memiliki fungsi yang sama dengan angiotensin II dalam meningkatkan retensi natrium dan air dari ginjal sehingga meningkatkan volume cairan intravaskular dan tekanan darah.^[23,28,32] Peningkatan vasonkonstriksi sistemik akan menyebabkan terjadinya pengaktifan lebih lanjut dari SRAA dan peningkatan *afterload* yang menyebabkan terjadinya redistribusi cairan menuju paru-paru. Peningkatan volume cairan intravaskular akan menyebabkan terjadinya edema paru-paru dan perifer yang akan menyebabkan terjadinya akumulasi cairan sehingga memperparah disfungsi dari ventrikel kiri.^[8,21,33] Akumulasi dan redistribusi dari cairan tersebut juga memperparah keadaan kongesti yang menjadi sebab utama dari munculnya gejala-gejala pada gagal jantung akut dekompensasi.^[11,34]

Aktivasi dari sistem saraf simpatetik diawali distimulasi oleh penurunan tekanan arteri rata-rata (*mean arterial pressure*) yang diakibatkan penurunan curah jantung. Sistem saraf simpatetik bekerja melalui pelepasan epinefrin dan norepinefrin yang akan berikatan melalui reseptor α dan β untuk meningkatkan detak dan kontraktilitas jantung serta konstiksi

pembuluh darah untuk meningkatkan tekanan arteri rata-rata. Aktivasi pada reseptor tersebut dapat pula mengarah pada stimulasi SRAA yang bekerja sebagaimana disebutkan pada paragraf sebelumnya. Selain itu, distribusi saraf tersebut pada vena mampu mereduksi kapasitansi vena *splanchnic* sehingga menyebabkan terjadinya mobilisasi darah tambahan menuju volume efektif darah yang bersirkulasi; akibatnya, *preload* pada jantung akan meningkat sehingga menyebabkan kongesti paru-paru. Pada awalnya, fungsi kompensasi dari sistem saraf simpatetik tersebut dapat membantu kerja dari jantung, namun stimulasi yang berlebihan dalam jangka waktu yang panjang akan memperparah disfungsi ventrikel kiri disebabkan peningkatan *preload* dan *afterload* pada jantung.^[8,21,35-37]

Bristol-Myers Squibb-986231: donor nitroksil

Keadaan fisiologis dan patofisiologis dari jantung dan pembuluh darah dipengaruhi oleh sebuah gas yang dahulu hanya dikenal sebagai gas beracun, yaitu hidrogen sulfida (H₂S), yang dapat disintesis secara endogen. Dalam menjalankan fungsinya untuk vasodilatasi, stimulasi angiogenesis, atenuasi terhadap apoptosis, dan antioksidasi, H₂S melakukan cakap silang (*cross talk*) dengan nitrogen monoksida (NO), yang dapat disintesis secara endogen pula.^[38] Salah satu bentuk interaksi H₂S-NO dapat menghasilkan nitroksil (HNO) intraseluler melalui jalur yang melibatkan *transient receptor potential channel A1* (TRPA1) dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP).^[39] Walaupun nitroksil telah menarik perhatian para peneliti sejak awal abad 20, penelitian yang lebih ekstensif baru dilakukan kembali akhir-akhir ini setelah terdapat beberapa penemuan terkait potensi biologisnya.^[40]

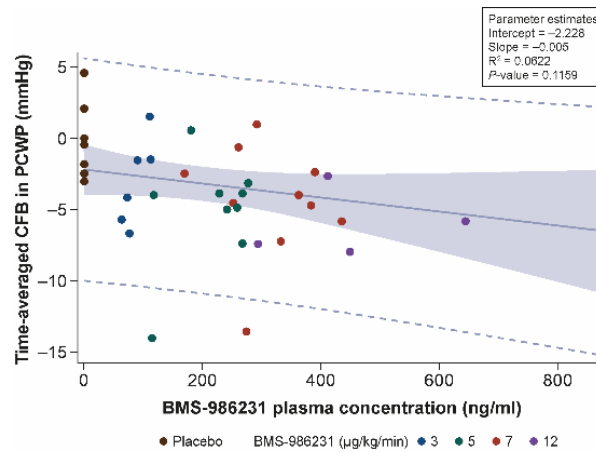
Nitroksil, dikenal pula sebagai nitroksil hidrida dalam tata penamaan berdasarkan IUPAC, merupakan bentuk terprotonasi dari NO yang mengalami reduksi satu elektron.^[41] Beberapa studi menunjukkan bahwa mekanisme biologis dari nitroksil didasarkan pada konversinya menjadi NO. Hal yang menjadikan nitroksil lebih unggul dibandingkan NO adalah reaktivitasnya

yang lebih tinggi terhadap tiol.^[42] Sebagai elektrofil, nitrogen pada nitroksil mampu mengoksidasi protein-protein yang mengandung tiol, seperti aldehid dehidrogenase, gliserol 3-fosfat dehidrogenase, dan reseptor rianodin pada retikulum sarkoplasma jantung. Nitroksil juga dapat bertindak sebagai nukleofil dalam mereduksi metaloprotein, seperti *soluble guanylyl cyclase* (sGC), protein yang mengandung heme, yang memiliki kaitan fungsi dengan pembuluh darah.^[40,43] Sifat unik lain dari nitroksil dibandingkan NO dan molekul nitrogen lainnya adalah kapabilitasnya dalam bereaksi dengan nitroksil lainnya (*self reactive*) dalam menghasilkan dinitrogen oksida dan air. Instabilitas tersebut menyebabkan nitroksil tidak dapat disimpan dan harus dihasilkan secara tidak langsung melalui keberadaan donor nitroksil.^[44,45]

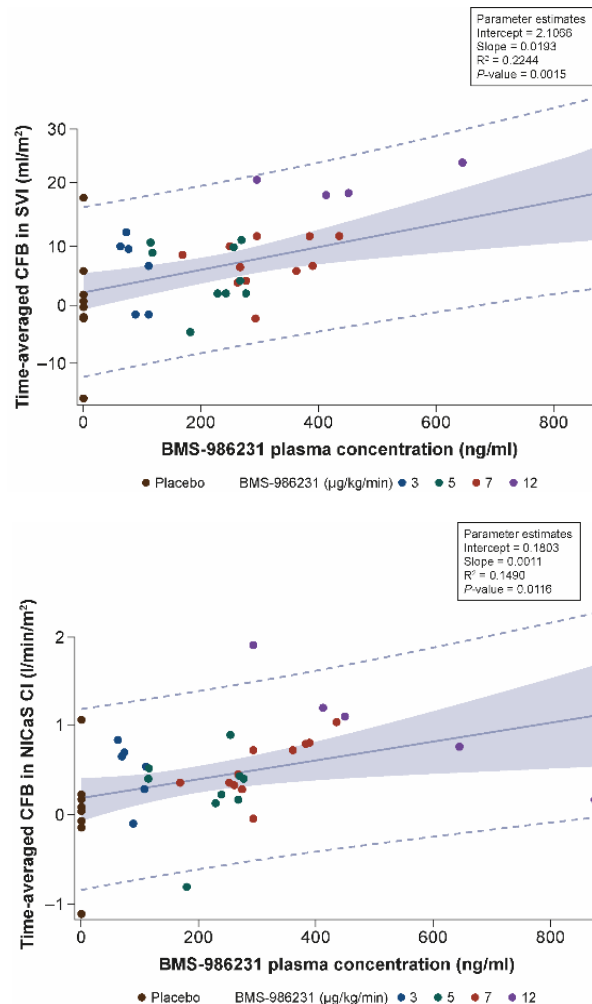
Pada tahun 1901, *Angeli's salt* ($\text{Na}_2\text{N}_2\text{O}_3$) ditemukan oleh Angelo Angeli yang dapat berfungsi sebagai donor nitroksil dengan berdekomposisi cepat ($t_{1/2} = 2-3$ menit) menjadi nitroksil dan nitrit. Kemampuannya untuk menghasilkan efek vasodilasi, inotropik, dan lusitropik, tidak cukup untuk menjadikan *Angeli's salt* layak digunakan dalam keperluan klinis disebabkan sifatnya yang tidak stabil.^[17,46,47] Donor nitroksil murni (hanya menghasilkan nitroksil sebagai produk yang aktif) generasi pertama yang diteliti pada abad ini, CXL-1020, menunjukkan kemampuannya untuk menghasilkan efek vasodilasi, inotropik, dan lusitropik pula. Namun, efek toksisitas yang dihasilkan ketika injeksi donor tersebut membuat penelitian tersebut dihentikan. Donor nitroksil murni generasi kedua pun dikembangkan, yaitu Bristol-Myers Squibb-986231 (BMS-986231) dengan rumus kimia $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4\text{S}$.^[46]

BMS-986231, dahulu disebut sebagai CXL-1427, mendonorkan

nitroksil melalui dekomposisi kimiawi ketika terpapar dengan pH netral pada aliran darah. BMS-986231 menunjukkan kemampuannya untuk menghasilkan efek inotropik dan lusitropik positif serta vasodilatasi yang dibuktikan dengan reduksi hubungan volume dengan tekanan akhir diastolik serta perbaikan pada rasio fraksi ejeksi terhadap fraksi pemendekan area (*fractional area shortening*), hubungan volume dengan tekanan akhir sistolik, dan *preload* pada studi preklinis.^[48,49] Efek inotropik dan lusitropik positif tersebut berasal dari reaktivitas nitroksil dengan rianodin yang meningkatkan probabilitas pelepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasma menuju sitoplasma dan reaktivitasnya terhadap *sarco/endoplasmic reticulum* Ca^{2+} -ATPase 2a (SERCA2a) yang meningkatkan kemampuannya untuk mereabsorpsi ion kalsium kembali ke retikulum sarkoplasma. Sedangkan, efek vasodilatasi tersebut dimediasi oleh aktivasi sGC yang diikuti oleh peningkatan cGMP.^[17] Studi klinis fase satu menunjukkan keamanan BMS-986231 pada pasien sehat dimana hanya *adverse events* yang dihasilkannya hanya sakit kepala yang dapat diatasi dengan hidrasi. Selain itu, karakteristik farmakokinetik BMS-986231 menunjukkan eliminasinya yang cepat dan paruh waktunya yang singkat (0,7 sampai 2,5 jam) dalam rentang dosis dari 0,1 sampai 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$.^[48] Studi klinis fase 2a pada pasien dengan gagal jantung akut dekomposisi disertai pengurangan fraksi ejeksi menunjukkan keamanan dan tolerabilitas dari penggunaan BMS-986231. Selain itu, BMS-986231 juga menunjukkan kemampuannya dalam mengurangi tekanan baji kapiler paru (*pulmonary capillary wedge pressure*/PCWP) dan meningkatkan curah jantung (Gambar 1 dan 2).^[49]



Gambar 1. Grafik penurunan tekanan baji kapiler paru pada pasien gagal jantung akut dekompensasi melalui pemberian BMS-986231.^[49]



Gambar 2. Grafik peningkatan curah jantung pada pasien gagal jantung akut dekompensasi melalui pemberian BMS-986231 yang ditandai dengan peningkatan *stroke volume index*/SVI (atas) dan *cardiac index*/CI (bawah).^[49]

Adrecizumab: antibodi terhadap adrenomedulin

Pada tahun 1993, Kitamura dan para koleganya menemukan sebuah peptida baru, adrenomedulin, yang diisolasi dari jaringan tumor manusia berupa *pheochromocytoma*. Adrenomedulin dikodekan oleh gen tunggal yang terletak pada kromosom 11 yang terdiri atas empat ekson dan tiga intron. Hasil transkripsi gen tersebut akan dilanjutkan dengan proses translasi yang menghasilkan prepro-adrenomedulin dengan jumlah asam amino sebanyak 185. Peptida sinyal pada ujung amino dari peptida tersebut akan dipotong untuk menghasilkan pro-adrenomedulin dengan jumlah asam amino sebanyak 164. Pro-adrenomedulin selanjutnya akan dipotong untuk menghasilkan empat buah peptida, dimana salah satunya merupakan adrenomedulin inaktif. Adrenomedulin inaktif tersebut akan mengalami proses amidasi pada ujung karboksilnya untuk menghasilkan adrenomedulin aktif.^[50-52] Sintesis tersebut tidak terbatas pada jaringan *pheochromocytoma* saja, namun juga pada jantung, paru-paru, ginjal, jaringan adiposa, dan endotelium.^[53]

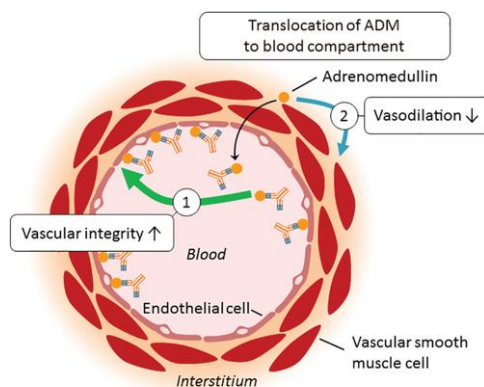
Dalam kaitannya dengan sistem kardiovaskular, adrenomedulin memainkan beberapa peran penting.^[54] Faktanya, konsentrasi adrenomedulin yang meningkat saat gagal jantung akut dekomposisi menjadikannya salah satu biomarker terhadap penyakit tersebut.^[55,56] Adrenomedulin memiliki efek vasodilatasi yang poten terhadap sirkulasi sistemik maupun spesifik terhadap pembuluh darah otak, paru-paru, dan ginjal. Efek vasodilatasi tersebut dimediasi oleh peningkatan konsentrasi melalui ikatan antara adrenomedulin dengan kompleks reseptor-koreseptor berupa *CT-like receptor* (CLR) dan *receptor activity-modifying protein* (RAMP). Selain itu, efek vasodilatasi juga berasal dari induksi sintesis NO ketika adrenomedulin berikatan dengan endotelium.^[51,54] Adrenomedulin juga memiliki efek angiogenesis serta mengurangi permeabilitas pembuluh darah melalui peningkatan integritasnya, tak terkecuali pada pembuluh di paru-paru.^[57,58] Efek adrenomedulin pada jantung ditunjukkan

dengan kemampuannya untuk meningkatkan curah jantung dan menurunkan tekanan darah pada pria sehat dan pasien dengan gagal jantung. Studi yang menunjukkan adrenomedulin memiliki efek dalam meningkatkan kontraktilitas jantung bersifat inkonklusif, sebab terdapat beberapa studi yang menunjukkan hasil yang berlawanan atau tidak menunjukkan efek terhadap kontraktilitas sama sekali. Sebuah studi lainnya menunjukkan bahwa adrenomedulin pada awalnya mampu menginduksi jalur G_s untuk aktivasi protein kinase A (meningkatkan kontraktilitas), namun dalam jangka panjang akan menginduksi jalur G_i untuk inhibisi protein kinase A (menurunkan kontraktilitas). Tambahan pula, adrenomedulin mampu menghambat hipertrofi dan fibrosis pada jantung. Dalam interaksinya dengan SRAA, adrenomedulin berfungsi untuk menghambat sistem tersebut. Selain itu, adrenomedulin juga menghambat konsumsi air dan nafsu makan terhadap garam (*salt appetite*).^[54,59] Walaupun adrenomedulin memiliki efek menguntungkan yang luas, administrasi adrenomedulin dinilai tidak memungkinkan untuk diadopsi sebagai bentuk terapi. Hal tersebut disebabkan keterbatasan sifat farmakokinetiknya yang memiliki paruh waktu sekitar 22 menit dimana eliminasinya dimediasi terutama oleh neprilisin. Selain itu, efeknya yang luas berimplikasi pada pentingnya untuk membatasi persinyalan adrenomedulin agar tidak berlebihan. Salah satu cara untuk mengatasi keterbatasan farmakokinetik dan membatasi persinyalannya adalah dengan administrasi antibodi yang mampu berikatan dengan adrenomedulin.^[58,60,61]

Adrecizumab merupakan antibodi monoklonal yang telah dihumanisasi yang bekerja dengan berikatan pada ujung amino dari adrenomedulin (Gambar 3). Ikatannya dengan adrenomedulin hanya menghambat aktivitas adrenomedulin secara parsial dan bersifat tidak menetralkan adrenomedulin. Karakteristik tersebut bersama dengan paruh waktu adrecizumab selama 15 hari membuat adrecizumab mampu meningkatkan konsentrasi plasma dari adrenomedulin sehingga mampu



meningkatkan integritas (mengurangi permeabilitas) pembuluh darah. Massa molekulernya yang tinggi, 160 kilodalton, membuat adrenomedulin tidak dapat melintasi pembuluh darah menuju interstisium sehingga fungsi vasodilatasinya akan berkurang. Studi praklinis menunjukkan kemampuan adrecizumab dalam memperbaiki fungsi hemodinamik dan ginjal serta mengurangi inflamasi sistemik dan ekspresi *inducible NO synthase* (iNOS) pada hewan yang mengalami inflamasi sistemik dan syok sepsis. Studi tersebut juga menunjukkan keamanan dari adrecizumab sebagaimana hasil dari studi klinis fase 1 pada pasien yang sehat. Studi klinis fase 1 tersebut juga menunjukkan kemampuan adrecizumab untuk mengurangi persepsi sakit (*illness*) pada pasien sehat. Studi fase 2 untuk menguji adrecizumab pada pasien dengan gagal jantung akut dekomposisi sedang dalam tahap preparasi. Studi tersebut memiliki hipotesis bahwa dengan kemampuan adrecizumab dalam meningkatkan integritas pembuluh darah, maka kongesti pada jaringan-jaringan akan berkurang sehingga mengurangi dispnea dan perawatan kembali dari pasien ke rumah sakit.^[58,61-63]

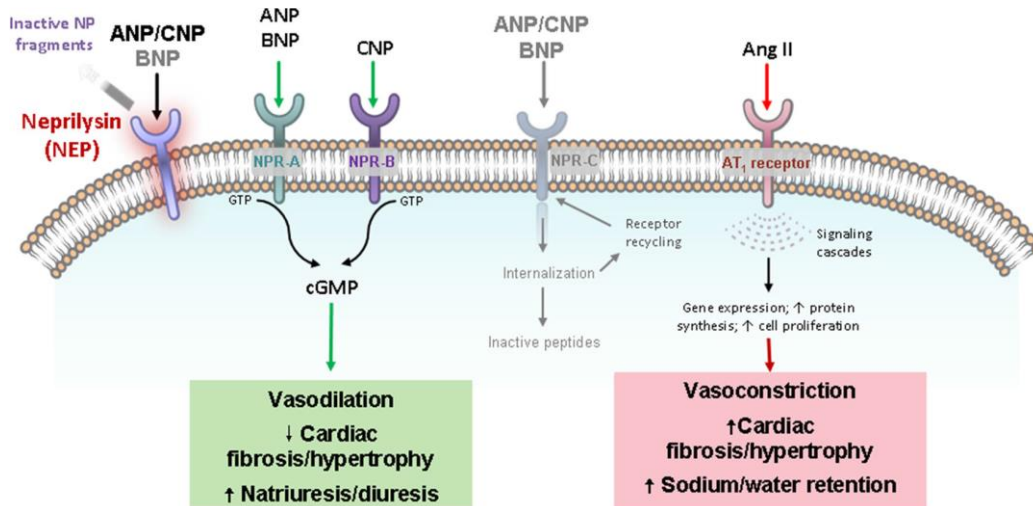


Gambar 3. Mekanisme kerja dari adrecizumab (ADM) melalui berikatan dengan adrenomedulin.^[58]

Sacubitril-valsartan: inhibitor neprilisin-antagonis reseptor angiotensin II tipe 1

Neprilisin, yang dikenal pula dengan endopeptidase netral, endoprotease, enkefalinase, dan berbagai istilah lainnya, merupakan sebuah metallo-endopeptidase yang bergantung terhadap seng dengan panjang asam amino sebanyak 749 residu. Protein yang dikodekan oleh kromosom 3 tersebut dapat ditemukan dalam dua bentuk: terlarut atau terikat membran. Neprilisin terlarut dapat ditemukan dalam darah, urin, dan cairan serebrospinal. Bentuk terikat membran dari neprilisin terdistribusi secara luas pada sistem gastrointestinal, saluran genitalia, tiroid, otak, paru-paru, kelenjar adrenal, ginjal, pembuluh darah perifer, dan jantung. Implikasinya, neprilisin memiliki substrat yang luas, dimana neprilisin bekerja utamanya dengan memotong peptida pada sisi amino dari residu fenilalanin, leusin, dan metionin. Dalam kaitannya dengan sistem kardiovaskular, neprilisin berperan dalam menghambat kerja dari peptida natriuretik (tipe A, B, dan C), adrenomedulin, bradikinin, angiotensin I dan II, dan endotelin-1; dengan afinitas tertinggi terhadap peptida natriuretik tipe A dan C serta angiotensin I dan II. Dengan demikian, inhibisi terhadap neprilisin akan menghasilkan efek akhir berupa meningkatkan natriuresis dan vasodilasi serta menurunkan hipertrofi dan fibrosis pada jantung. Namun, efek lain dari inhibisi neprilisin akan mengarah pada peningkatan konsentrasi plasma dari angiotensin II sehingga menimbulkan aktivitas SRAA yang berpotensi untuk memperparah keadaan gagal jantung akut dekomposisi. Hal tersebut dibuktikan dengan efektivitas yang rendah dari inhibisi tunggal terhadap neprilisin saja. Pembatasan fungsi dari konsentrasi angiotensin II yang meningkat tersebut tidak aman apabila dilakukan melalui inhibisi ACE, melainkan keamanan tersebut dapat dicapai ketika pembatasan tersebut dilakukan melalui antagonis terhadap reseptor angiotensin II (Gambar 4).^[64-72]

Sacubitril-valsartan, dikenal sebelumnya sebagai LCZ696,



Gambar 4. Mekanisme kerja dari neprilisin, peptida natriuretik, dan angiotensin II pada reseptor angiotensin II tipe 1 (AT₁).^[66]

merupakan obat kombinasi baru dengan mekanisme kerja berupa inhibisi neprilisin yang dimediasi oleh sacubitril dan inhibisi reseptor angiotensin II tipe 1 yang dimediasi oleh valsartan. Selain efek yang disebutkan di atas, inhibisi terhadap neprilisin akan menyebabkan terjadinya inhibisi terhadap protein *phosphatase and tensin homolog* (PTEN). Efek hilir dari inhibisi PTEN adalah aktivasi beberapa protein yang akan berimplikasi pada penghambatan kematian miokardiosit, penurunan hipertrofi jantung, dan peningkatan kontraktilitas miosit.^[73,74] Valsartan bekerja sebagai antagonis terhadap reseptor angiotensin II tipe 1 yang mengalami peningkatan ekspresi seiring miosit mengalami peregangan.^[75] Inhibisi spesifik terhadap reseptor angiotensin II tipe 1 menimbulkan efek anti-hipertrofi, anti-fibrosis, serta penghambatan terhadap sekresi aldosteron dan reabsorpsi natrium, tanpa menimbulkan efek inhibisi terhadap reseptor angiotensin II tipe 2. Reseptor angiotensin II tipe 2 tersebut kemudian dapat tetap distimulasi oleh angiotensin II yang mana konsentrasinya meningkat akibat inhibisi terhadap neprilisin untuk menghasilkan efek vasodilatasi.^[76,77]

Beberapa penelitian klinis pada pasien-pasien yang menderita gagal jantung akut dekomposisi dengan

reduksi pada fraksi ejeksi menunjukkan efektivitas dan keamanan administrasi dari sacubitril-valsartan. Efektivitas tersebut ditunjukkan dengan pengurangan pada konsentrasi ujung amino dari peptida natriuretik tipe B, troponin jantung, dan *soluble suppression of tumorigenicity 2* (sST2) yang mana keberadaan biomarker-biomarker tersebut menunjukkan terjadinya stress hemodinamik dan kerusakan pada miokardium. Pasien-pasien yang diberikan terapi dengan sacubitril-valsartan pun menunjukkan prognosis yang baik serta pengurangan pada perawatan kembali di rumah sakit dalam jangka waktu 30 hari setelah diperbolehkan untuk pulang.^[78-84] Sacubitril-valsartan menimbulkan pula efek reduksi pada biomarker profibrosis, peningkatan biomarker degradasi kolagen, dan perbaikan pada fraksi ejeksi ventrikel kiri.^[83,85] Efek dari sacubitril-valsartan yang seringkali dibandingkan dengan enalapril, inhibitor ACE, membuktikan efek benefisial sacubitril valsartan yang lebih tinggi dibandingkan enalapril yang terdistribusi ke dalam semua kelas umur.^[86,87] Aplikasi klinis dari sacubitril-valsartan membutuhkan penurunan dosis pada pasien-pasien dengan risiko tinggi terdampak penyakit yang lebih parah,

dimana dibuktikan bahwa penurunan dosis tersebut menunjukkan efek

benefisial sacubitril-valsartan yang tetap sama relatif terhadap enalapril yang diturunkan dosisnya pula ketika dibandingkan dengan efek benefisial sacubitril-valsartan relatif terhadap enalapril pada dosis yang tidak diturunkan dosisnya.^[88,89] Analisis Australia.^[90-92] Namun, kriteria inklusi pasien yang digunakan dalam uji acak terkendali dari penelitian-penelitian di atas masih memiliki kekurangan dimana eligibilitas tersebut tidak diasosiasikan dengan prognosis yang lebih buruk sehingga perlu adanya parameter baru selain dari ejeksi fraksi ventrikel kiri.^[93]

4. SIMPULAN

Penelitian terhadap terapi-terapi baru menampilkan prospek yang baik dalam upaya menangani gagal jantung akut dekompensasi secara lebih efektif dibandingkan beberapa manajemen yang masih menjadi standar terkini. BMS-986231, donor nitroksil murni generasi kedua, menunjukkan kemampuannya dalam perbaikan pada jantung melalui efek lusitropik dan inotropik positif, vasodilatasi, dan peningkatan curah jantung serta keamanan penggunaannya ketika diujikan secara praklinis serta klinis fase 1 dan 2. Adrecizumab, antibodi monoklonal yang tidak bersifat menetralisasi terhadap adrenomedulin, menunjukkan kemampuannya untuk perbaikan fungsi hemodinamik dan ginjal yang berpengaruh pada fisiologis jantung serta keamanan administrasinya dalam studi praklinis dan klinis fase 1. Sacubitril-valsartan, inhibitor neprilisin-antagonis reseptor angiotensin II, menunjukkan efektivitas, dibuktikan dengan penurunan berbagai biomarker terkait gagal jantung akut dekompensasi, dan keamanannya ketika diaplikasikan pada pasien dengan gagal jantung akut dekompensasi. Dengan prospek yang baik dari ketiga jenis terapi tersebut, diharapkan akan dilakukannya penelitian lebih lanjut hingga membuktikan efektivitasnya yang lebih baik sebagai terapi-terapi terhadap gagal jantung akut dekompensasi daripada standar terkini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sakharoff M. Buteyko Breathing Technique and Ketogenic Diet as

komparasi penggunaan sacubitril-valsartan terhadap enalapril menunjukkan efektivitas biayanya yang lebih baik di Amerika Serikat, Denmark, dan Kolombia, namun hal tersebut tidak terbukti lebih baik di

- Potential Hormetins in Nonpharmacological Metabolic Approaches to Health and Longevity. *The Science of Hormesis in Health and Longevity*. 2019;:257-274.
2. Kishore S, Reddy K. Non-communicable Diseases. *Manson's Tropical Infectious Diseases*. 2014;:848-853.e1.
3. Norris K, Williams S, Nicholas S, Agodoa L. Current View on CKD Risk Factors: Traditional, Noncommunicable Diseases—Diabetes, Hypertension, and Obesity. *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. 2017;:183-190.
4. Non communicable diseases [Internet]. Who.int. [cited 23 December 2020]. Available from: <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/noncommunicable-diseases>
5. [Internet]. Who.int. 2018 [cited 23 December 2020]. Available from: https://www.who.int/nmh/countries/ind_en.pdf
6. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392:1789-1858.
7. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *The Lancet*. 2015;385(9970): 812–824.
8. Kemp C, Conte J. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-371.
9. Inamdar A, Inamdar A. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(7):62.
10. Dick S, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation.



- Circulation Research. 2016;119(1):159-176.
11. Xanthopoulos A, Butler J, Parissis J, Polyzogopoulou E, Skoularigis J, Triposkiadis F. Acutely decompensated versus acute heart failure: two different entities. Heart Failure Reviews. 2019;25(6):907-916.
12. Hummel A, Empen K, Dörr M, Felix S. De Novo Acute Heart Failure and Acutely Decompensated Chronic Heart Failure. Deutsches Aerzteblatt Online. 2015;.
13. Aronson D, Darawsha W, Atamna A, Kaplan M, Makhoul B, Mutlak D et al. Pulmonary Hypertension, Right Ventricular Function, and Clinical Outcome in Acute Decompensated Heart Failure. 2013.
14. Raj L, Maidman S, Adhyaru B. Inpatient management of acute decompensated heart failure. Postgraduate Medical Journal. 2019;96(1131):33-42.
15. Pauly D. Managing Acute Decompensated Heart Failure. 2014.
16. Puspita D, Fadil M. Penggunaan Ventilasi Mekanik pada Gagal Jantung Akut. Jurnal Kesehatan Andalas. 2020;9(Supplement 1):194–203.
17. Kemp-Harper B, Horowitz J, Ritchie R. Therapeutic Potential of Nitroxyl (HNO) Donors in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. Drugs. 2016;76(14):1337-1348.
18. Krzysztofik J, Ponikowski P. Current and emerging pharmacologic options for the management of patients with chronic and acute decompensated heart failure. 2017.
19. Mehta Y. Newer methods of cardiac output monitoring. World Journal of Cardiology. 2014;6(9):1022.
20. Vincent J. Understanding cardiac output. Critical Care. 2008;12(4):174.
21. Hartupee J, Mann D. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nature Reviews Cardiology. 2016;14(1):30-38.
22. Borlaug B. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nature Reviews Cardiology. 2014;11(9):507-515.
23. Hammond D, Smith M, Lee K, Honein D, Quidley A. Acute Decompensated Heart Failure. Journal of Intensive Care Medicine. 2016;33(8):456-466.
24. Loscalzo J. Harrison's cardiovascular medicine. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
25. Elgebaly S, Poston R, Todd R, Helmy T, Almaghraby A, Elbayoumi T et al. Cyclocreatine protects against ischemic injury and enhances cardiac recovery during early reperfusion. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2019;17(9):683-697.
26. Walley K. Sepsis-induced myocardial dysfunction. Current Opinion in Critical Care. 2018;24(4):292-299.
27. van der Velde A, Meijers W, de Boer R. Biomarkers for Risk Prediction in Acute Decompensated Heart Failure. Current Heart Failure Reports. 2014;11(3):246-259.
28. Sayer G, Bhat G. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Heart Failure. 2014.
29. Kurtz A. Control of Renin Synthesis and Secretion. American Journal of Hypertension. 2012;25(8):839-847.
30. Lu H, Cassis L, Kooi C, Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen. Hypertension Research. 2016;39(7):492-500.
31. Hall J, Guyton A. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier; 2016.
32. Hattangady N, Olala L, Bollag W, Rainey W. Acute and chronic regulation of aldosterone production. Molecular and Cellular Endocrinology. 2012;350(2):151-162.
33. Colombo P, Doran A, Onat D, Wong K, Ahmad M, Sabbah H et al. Venous Congestion, Endothelial and Neurohormonal Activation in Acute Decompensated Heart Failure: Cause or Effect?. Current Heart Failure Reports. 2015;12(3):215-222.
34. Arrigo M, Parissis J, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. European Heart Journal



- Supplements. 2016;18(suppl G):G11-G18.
35. Florea V, Cohn J. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. *Circulation Research*. 2014;114(11):1815-1826.
36. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*. 2012;33(9):1058-1066.
37. Burchell A, Sobotka P, Hart E, Nightingale A, Dunlap M. Chemohypersensitivity and Autonomic Modulation of Venous Capacitance in the Pathophysiology of Acute Decompensated Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2013;10(2):139-146.
38. Polhemus D, Lefer D. Emergence of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Gaseous Signaling Molecule in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2014;114(4):730-737.
39. Eberhardt M, Dux M, Namer B, Miljkovic J, Cordasic N, Will C et al. H₂S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. *Nature Communications*. 2014;5(1).
40. Fukuto J, Carrington S. HNO Signaling Mechanisms. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;14(9):1649-1657.
41. Smulik R, Dębski D, Zielonka J, Michałowski B, Adamus J, Marcinek A et al. Nitroxyl (HNO) Reacts with Molecular Oxygen and Forms Peroxynitrite at Physiological pH. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(51):35570-35581.
42. Fukuto J, Cisneros C, Kinkade R. A comparison of the chemistry associated with the biological signaling and actions of nitroxyl (HNO) and nitric oxide (NO). 2013.
43. Kemp-Harper B. Nitroxyl (HNO): A Novel Redox Signaling Molecule. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;14(9):1609-1613.
44. Fukuto J. A recent history of nitroxyl chemistry, pharmacology and therapeutic potential. *British Journal of Pharmacology*. 2018;176(2):135-146.
45. Bianco C, Toscano J, Bartberger M, Fukuto J. The chemical biology of HNO signaling. 2016.
46. Hartman J, del Rio C, Reardon J, Zhang K, Sabbah H. Intravenous Infusion of the Novel HNO Donor BMS-986231 Is Associated With Beneficial Inotropic, Lusitropic, and Vasodilatory Properties in 2 Canine Models of Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018;3(5):625-638.
47. Doctorovich F, Farmer P, Marti M. The chemistry and biology of nitroxyl (HNO). Elsevier; 2017.
48. Cowart D, Venuti R, Lynch K, Guptill J, Noveck R, Foo S. A Phase 1 Randomized Study of Single Intravenous Infusions of the Novel Nitroxyl Donor BMS-986231 in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(5):717-730.
49. Tita C, Gilbert E, Van Bakel A, Grzybowski J, Haas G, Jarrah M et al. A Phase 2a dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and haemodynamic effects of BMS-986231 in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1321-1332.
50. Cheung BM, Tang F. Adrenomedullin: exciting new horizons. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2012;6: 4-17.
51. Schönauer R, Els-Heindl S, Beck-Sickinger A. Adrenomedullin - new perspectives of a potent peptide hormone. *Journal of Peptide Science*. 2017;23(7-8):472-485.
52. Geven C, Kox M, Pickkers P. Adrenomedullin and Adrenomedullin-Targeted Therapy As Treatment Strategies Relevant for Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9.
53. Kato J, Kitamura K. Bench-to bedside pharmacology of adrenomedullin. 2015.
54. Wong H, Cheung T, Cheung B. Adrenomedullin and cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2012;1(5):1-7.
55. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a Biomarker of Heart Failure. 2017.



56. ter Maaten J, Kremer D, Demissei B, Struck J, Bergmann A, Anker S et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(6):732-743.
57. Karpinich NO, Hoopes SL, Kechele DO, Lenhart PM, Caron KM. Adrenomedullin function in vascular endothelial cells: insights from genetic mouse models *Curr. Hypertens. Rep.* 2011;7:228-239.
58. Voors A, Kremer D, Geven C, ter Maaten J, Struck J, Bergmann A et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *European Journal of Heart Failure*. 2018;21(2):163-171.
59. Tsuruda T, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K. Adrenomedullin: Continuing to explore cardioprotection. *Peptides*. 2019;111:47-54.
60. Skurk C, Rottbauer W, Kessler M, Akin I, Kluge S, Burdelski C et al. The ACCOST-HH Trial. *European Heart Journal*. 2020;41(45):4296-4298.
61. Geven C, Peters E, Schroedter M, Struck J, Bergmann A, McCook O et al. Effects of the Humanized Anti-Adrenomedullin Antibody Adrecizumab (HAM8101) on Vascular Barrier Function and Survival in Rodent Models of Systemic Inflammation and Sepsis. *SHOCK*. 2018;50(6):648-654.
62. Deniau B, Takagi K, Asakage A, Mebazaa A. Adrecizumab: an investigational agent for the biomarker-guided treatment of sepsis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2020;:1-8.
63. Blet A, Deniau B, Geven C, Sadoune M, Caillard A, Kounde P et al. Adrecizumab, a non-neutralizing anti-adrenomedullin antibody, improves haemodynamics and attenuates myocardial oxidative stress in septic rats. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2019;7(1).
64. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: Neprilysin. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:639– 653.
65. Jhund P, McMurray J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342-1347.
66. Bayes-Genis A, Morant-Talamante N, Lupón J. Neprilysin and Natriuretic Peptide Regulation in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2016;13(4):151-157.
67. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E et al. Soluble Neprilysin Is Predictive of Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalization in Heart Failure Patients. 2014.
68. Reddy Y, Iyer S, Scott C, Rodeheffer R, Bailey K, Jenkins G et al. Soluble Neprilysin in the General Population: Clinical Determinants and Its Relationship to Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(15).
69. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini F, Perlini S, Senni M. Neprilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(6):710-717.
70. Standeven K, Hess K, Carter A, Rice G, Cordell P, Balmforth A et al. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*. 2010;35(8):1031-1040.
71. McMurray J. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):242-247.
72. Campbell D. Long-term neprilysin inhibition — implications for ARNIs. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;14(3):171-186.
73. 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 Systems Biology and Applications*. 2017;3(1).
74. Sible A, Nawarskas J, Alajajian D, Anderson J. Sacubitril/Valsartan. *Cardiology in Review*. 2016;24(1):41-47.
75. Miura S, Karnik S, Saku K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *Journal of the*



- Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2010;12(1):1-7.
76. Juillerat-Jeanneret L. The Other Angiotensin II Receptor: AT2R as a Therapeutic Target. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;63(5):1978-1995.
77. Siddiqui N, Husain A, Chaudhry L, Alam MS, Mitra M, Bhasin PS. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. *J Applied Pharm Sci*. 2011;1(4):12-19.
78. Ambrosy A, Braunwald E, Morrow D, DeVore A, McCague K, Meng X et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(9):1034-1048.
79. Velazquez E, Morrow D, DeVore A, Duffy C, Ambrosy A, McCague K et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539-548.
80. Morrow D, Velazquez E, DeVore A, Prescott M, Duffy C, Gurmu Y et al. Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *European Heart Journal*. 2019;40(40):3345-3352.
81. Acanfora D, Scicchitano P, Acanfora C, Maestri R, Goglia F, Incalzi R et al. Early Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients with Chronic Heart Failure After Acute Decompensation: A Case Series Analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(5):493-501.
82. Zile M, O'Meara E, Claggett B, Prescott M, Solomon S, Swedberg K et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(7):795-806.
83. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Bao W, Noè A, Schwende H et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(10):822-833.
84. Desai A, Claggett B, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. 2016.
85. Mirić D, Baković D, Eterović D, Sorić T, Čapkun V, Vuković I et al. Left-Ventricular Function After 3 Months of Sacubitril-Valsartan in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2020;.
86. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16(5):309-321.
87. Jhund P, Fu M, Bayram E, Chen C, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2576-2584.
88. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile M, 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 PARADIGM-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(10):1228-1234.
89. Martens P, Beliën H, Dupont M, Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC Heart Failure*. 2018;5(3):275-283.
90. Gaziano T, Fonarow G, Claggett B, Chan W, Deschaseaux-Voinet C, Turner S et al. Cost-effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2016;1(6):666.
91. King J, Shah R, Bress A, Nelson R, Bellows B. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. 2020.
92. Perera K, Ademi Z, Liew D, Zomer E. Sacubitril-valsartan versus



enalapril for acute decompensated heart failure: a cost-effectiveness analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;;204748731987895.

93. Carballo D, Stirnemann J, Garin N, Marti C, Serratrice J, Carballo S.

Eligibility for sacubitril–valsartan in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(3):1282-1290.

