

## Kajian Literatur Profil Farmakokinetika Sacubitril-Valsartan Pada Subjek Sehat dan Gagal Jantung

Firda Amelya Damayanti\*, Ratih Aryani, Fetri Lestari

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\*firdaamelya2000@gmail.com, ratih.aryani@unisba.ac.id, fetri.lestari@unisba.com

**Abstract.** Sacubitril-Valsartan is a first-class therapeutic agent for ARNI (Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor) which can reduce blood pressure and reduce mortality and morbidity in patients with Heart failure with Reduced Ejection Fraction (HFREF). A combination of Nepriylsin inhibitors (NEPi) and Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs) is required to reduce the increased bradykinin concentrations due to nepriylsin inhibition. The success of Sacubitril-Valsartan therapy is determined by the dosage setting design taking into account pharmacokinetic factors. The pharmacokinetic profile of each individual may vary, influenced by differences in race/ethnicity, gender, age, drug interactions and physiological changes. This study aims to determine the pharmacokinetic parameters of the drug Sacubitril-Valsartan based on differences in race/ethnicity, sex, age, drug interactions, in subjects with impaired kidney function, and in subjects with heart failure. The method used for this study is the SLR (Systematic Literature Review) method. The articles used in this study were 10 journal articles obtained from the PMC database, Wiley, Springer Link. The results showed that race/ethnicity affects T1/2 longer in Caucasians, female sex has a longer T1/2, older people have a longer T1/2, Cmax, T1/2, AUC<sub>0-24h</sub> increased in impaired kidney function with decreased CL, Cmax and T1/2 increased in HFREF patients.

**Keywords:** *Pharmacokinetic, Sacubitril-Valsartan, Heart failure.*

**Abstrak.** Sacubitril-Valsartan merupakan agen terapeutik kelas pertama ARNI (Angiotensin Reseptor-Nepriylsin Inhibitor) yang dapat menurunkan tekanan darah dan menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien *Heart failure with Reduced Ejection Fraction* (HFREF). Kombinasi Nepriylsin inhibitor (NEPi) dan Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) diperlukan untuk mengurangi konsentrasi bradikinin yang meningkat akibat penghambatan nepriylsin. Keberhasilan terapi Sacubitril-Valsartan ditentukan oleh rancangan pengaturan dosis dengan mempertimbangkan faktor farmakokinetika. Profil farmakokinetika pada setiap individu dapat bervariasi dipengaruhi oleh perbedaan ras/etnis, jenis kelamin, usia, interaksi obat-obatan dan perubahan fisiologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui parameter farmakokinetika obat Sacubitril-Valsartan berdasarkan perbedaan ras/etnis, jenis kelamin, usia, interaksi obat-obatan, pada subjek dengan gangguan fungsi ginjal, dan pada subjek gagal jantung. Metode yang digunakan untuk penelitian ini adalah metode SLR (*Systematic Literature Review*). Artikel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 10 artikel jurnal yang diperoleh dari database *PMC, Wiley, Springer Link*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ras/etnis mempengaruhi T1/2 lebih lama pada ras Kaukasia, jenis kelamin perempuan memiliki T1/2 lebih lama, usia tua memiliki T1/2 lebih lama, Cmax, T1/2, AUC<sub>0-24jam</sub> meningkat pada subjek gangguan fungsi ginjal dengan CL yang menurun, Cmax dan T1/2 meningkat pada pasien HFREF.

**Kata Kunci:** *Farmakokinetika, Sacubitril-Valsartan, Gagal Jantung.*

## A. Pendahuluan

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan yang progresif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Prevalensi dari gagal jantung di seluruh dunia saat ini adalah 64,34 juta kasus (8,52 per 1.000 penduduk) yang akan semakin meningkat disebabkan oleh pasien yang mengalami kerusakan jantung yang bersifat akut dan berlanjut menjadi kronik. *World Health Organization* (WHO) menggambarkan bahwa meningkatnya jumlah penyakit gagal jantung di dunia, termasuk Asia diakibatkan oleh meningkatnya angka perokok, tingkat obesitas, dislipidemia, diabetes, dan hipertensi [1].

Penyakit gagal jantung disertai komorbiditas penyakit hipertensi (HT) dapat menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri bertahap karena beban tekanan yang meningkat. Pada kondisi jangka Panjang, HT dapat menyebabkan *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (HFpEF) merupakan penyakit kardiovaskular dengan *Ejection Fraction* (EF) lebih besar dari 50% ditandai dengan ventrikel kiri tidak dapat berelaksasi. Selain itu gagal jantung juga dapat disebabkan oleh penurunan kontraktilitas menyebabkan *Heart failure with Reduced Ejection Fraction* (HFrEF) yang memiliki EF kurang dari 40%, ditandai dengan ventrikel kiri berkontraksi dengan baik [2].

Pengobatan HT dan gagal jantung HFpEF menggunakan penghambatan *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS) telah terbukti berhasil. Obat yang tersedia terdiri dari *Angiotensin-Converting enzyme-inhibitors* (ACE-i) dan *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARB) dapat menyebabkan penurunan tekanan darah pada pasien HT dan HFpEF, tetapi tidak pada pasien dengan gagal jantung HFrEF yang memerlukan efek vasodilator lebih besar untuk menurunkan tegangan pada ventrikel kiri [3]. Berdasarkan salah satu uji coba PARADIGM-HF (merupakan uji coba perbandingan prospektif ARNI dengan ARB pada pengobatan HFrEF) oleh Cunningham, dkk (2020) yang menunjukkan bahwa efek vasodilator dihasilkan oleh ARNI pada penyakit jantung HFrEF dengan mekanisme *neprilysin inhibitor* (NEPi) dapat meningkatkan interaksi peptide natriuretik dengan reseptor efektomya (tipe A [ANP], tipe B [BNP], tipe C [CNP]) yang diketahui memiliki efek vasodilator, dan blokade reseptor angiotensin-II tipe 1 (AT1-R) oleh valsartan juga memberikan efek vasodilator dan antifibrotik [4].

Kombinasi NEPi dan ARB diperlukan untuk mengurangi konsentrasi bradikinin yang meningkat akibat penghambatan Neprilysin, dengan mencegah pengikatan Angiotensin II pada reseptomya dapat memberikan efek perlindungan kardiorrenal dan mengurangi resiko angioedema. Sacubitril-Valsartan telah teruji dapat menurunkan tekanan darah dan menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan gagal jantung HFrEF [4]. Keberhasilan terapi Sacubitril-Valsartan ditentukan oleh rancangan pengaturan dosisnya. Suatu aturan dosis yang dirancang mempertimbangkan faktor-faktor fisiologi dan farmakokinetika. Profil farmakokinetika pada setiap individu dapat bervariasi karena dipengaruhi oleh perbedaan ras/etnis, jenis kelamin, usia, interaksi obat-obatan, dan perubahan fisiologis [5].

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah tersebut, dapat disimpulkan rumusan masalah dalam penelitian kali ini yaitu bagaimana profil farmakokinetika obat Sacubitril-Valsartan pada subjek sehat berdasarkan perbedaan ras/etnis, jenis kelamin, usia, interaksi obat-obatan, profil farmakokinetika pada subjek dengan gangguan fungsi ginjal karena sebagian besar Sacubitrilat dieliminasi melalui urin, dan profil farmakokinetika obat Sacubitril-Valsartan pada subjek gagal jantung. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui parameter farmakokinetika obat Sacubitril-Valsartan pada subjek sehat berdasarkan perbedaan ras/etnis, jenis kelamin, usia, interaksi obat-obatan, parameter farmakokinetika pada subjek dengan gangguan fungsi ginjal, dan mengetahui parameter farmakokinetika obat Sacubitril-Valsartan pada subjek gagal jantung.

## B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR). Studi literatur dilakukan dengan pencarian artikel yang mengacu pada basis data bereputasi yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *MDPI*, *Taylor & Francis*, *Dovepress*, *Springer Link*, dan *Wiley*. Kata kunci pencarian yang digunakan berupa '*Pharmacokinetic*' AND '*Sacubitril-Valsartan*' AND '*Heart failure*' AND '*Heart failure with reduced ejection fraction*' AND '*PARADIGM-HF*'.

Penyaringan dan pemilihan artikel dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yang ditetapkan dalam penyaringan artikel meliputi artikel penelitian hasil riset yang berkaitan dengan profil farmakokinetika obat Sacubitril-Valsartan pada subjek sehat dan gagal jantung yang dipublikasi pada tahun 2010-2023, artikel penelitian berupa jurnal internasional dalam bentuk *full text*. Sedangkan kriteria eksklusi artikel yang tidak terindeks scopus, artikel Sacubitril-Valsartan tanpa data farmakokinetika minimal  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , CL atau  $T_{1/2}$ . Ekstraksi data yang dilakukan pada artikel yang terpilih meliputi data profil farmakokinetika pada subjek sehat berdasarkan perbedaan ras/etnis, jenis kelamin, usia, interaksi obat-obatan, profil farmakokinetika pada subjek gangguan fungsi ginjal, dan profil farmakokinetika pada subjek gagal jantung. Berdasarkan data-data yang diperoleh, maka akan didapatkan hasil review sesuai dengan rumusan masalah dan tujuan penelitian.

### C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

#### Profil Farmakokinetika Sacubitril-Valsartan Pada Subjek Sehat

Perubahan parameter farmakokinetika menurut Lea-Henry et al., (2018) berdasarkan aturan praktis lama suatu penyesuaian dosis tidak diperlukan bila perbedaan parameter farmakokinetika <30%. Sehingga dalam penelitian ini untuk menentukan perbedaan parameter farmakokinetika berbeda secara signifikan ditetapkan bila lebih dari 30% [6]. Hasil kajian pustaka profil Farmakokinetika Sacubitril-Valsartan dapat bervariasi, hal tersebut dipengaruhi oleh ras/etnis, jenis kelamin, usia dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Profil Farmakokinetika Sacubitril-Valsartan Pada Subjek Sehat

| No                    | Tujuan Penelitian   | Kategori                   | Dosis | Profil Farmakokinetika |                   |               |                            |               |                   |               |                            | Referensi |
|-----------------------|---|----------------------------|-------|------------------------|-------------------|---------------|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|----------------------------|-----------|
|                       |   |                            |       | Sacubitrilat           |                   |               |                            | Valsartan     |                   |               |                            |           |
|                       |   |                            |       | $T_{max}$ (h)          | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) | $T_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) |           |
| 1                     | Profil Farmakokinetika Sacubitril/Valsartan pada Ras Mongoloid              | Ras                        | 200   | 2,00                   | 8930              | 9,07          | 87,100                     | 1,98          | 4450              | 6,60          | 27,900                     | [7]       |
| 2                     | Profil Farmakokinetika Sacubitril/Valsartan pada Ras Kaukasia               | Ras                        | 200   | 1,8                    | 8529              | 13,0          | 70450                      | 1,8           | 3990              | 22,1          | 21079                      | [8]       |
| Selisih Perbedaan (%) |   |                            |       | 10                     | 4                 | 43            | 100                        | 9             | 10                | 70            | 100                        |           |
| 3                     | Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap Profil Farmakokinetika Sacubitril/valsartan | Jenis kelamin (laki-laki)  | 400   | 3,00                   | 12400             | 12,9          | 155000                     | 2,0           | 6240              | 10,5          | 45300                      | [9]       |
| 4                     | Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap Profil Farmakokinetika Sacubitril/valsartan | Jenis kelamin (perempuan)  | 400   | 3,00                   | 13700             | 13,1          | 159000                     | 2,0           | 6470              | 20,9          | 44800                      | [9]       |
| Selisih Perbedaan (%) |   |                            |       | 0                      | 4                 | 2             | 3                          | 0             | 4                 | 50            | 1                          |           |
| 5                     | Pengaruh Usia Terhadap Profil Farmakokinetika Sacubitril/valsartan          | Usia (Lansia (≥ 65 tahun)) | 400   | 3,00                   | 13300             | 14,6          | 184000                     | 2,0           | 7070              | 17,6          | 51400                      | [9]       |
| 6                     | Pengaruh Usia Terhadap Profil Farmakokinetika Sacubitril/valsartan          | Usia (Muda (18-45 tahun))  | 400   | 3,00                   | 12800             | 11,3          | 130000                     | 2,0           | 5620              | 13,1          | 39000                      | [9]       |
| Selisih Perbedaan (%) |   |                            |       | 0                      | 4                 | 23            | 29                         | 0             | 21                | 26            | 24                         |           |

Berdasarkan data yang diperoleh pada Tabel 1 diketahui bahwa :

a) Ras/Etnis Dapat Mempengaruhi Profil Farmakokinetika

Ras Mongoloid dibandingkan dengan ras Kaukasia dosis 200 mg terdapat perbedaan signifikan parameter farmakokinetika dari  $T_{1/2}$  dan  $AUC$  yang lebih besar pada ras Kaukasia. Hal ini dapat disebabkan karena  $T_{1/2}$  yaitu waktu yang diperlukan untuk obat menurun menjadi setengah dari dosis awalnya di dalam tubuh antar ras/etnis dipengaruhi oleh pengikatan protein plasma. Terdapat 2 protein plasma yang bertanggung jawab untuk pengikatan molekul obat dalam tubuh yaitu  $\alpha$ -1-Acid Glycoprotein (AAG) dan albumin serum manusia, tingkat AAG

dipengaruhi oleh lingkungan dan polimorfisme genetik [10]. Berdasarkan penelitian Zhou et al (1990) menunjukkan fraksi terikat protein plasma pada pasien Kaukasia lebih tinggi dibandingkan pasien ras Mongoloid. Hanya obat dengan fraksi yang tidak terikat dapat dimetabolisme di hati dan jaringan lainnya sehingga akan mempengaruhi volume distribusi obat, ketika banyak fraksi obat yang terikat dengan protein plasma maka volume distribusi akan lebih tinggi dan  $T_{1/2}$  akan lebih lama. Selain itu, enzim CES1 yang merubah sacubitril menjadi sacubitrilat mempunyai respon berbeda pada berbagai ras/etnis karena perbedaan polimorfisme genetik dapat menyebabkan perubahan profil farmakokinetika  $T_{1/2}$  [11]. *Area Under The Curve* (AUC) adalah jumlah obat total yang telah diserap dan dihilangkan dari tubuh akan sebanding dengan nilai  $T_{1/2}$  yang merupakan waktu yang dibutuhkan obat untuk setengahnya hilang, oleh karena itu  $T_{1/2}$  yang lebih lama akan memiliki nilai  $AUC_{0-\infty}$  yang lebih besar [13]; [12].

b) Perbedaan Jenis Kelamin Dapat Mempengaruhi Profil Farmakokinetika

Profil farmakokinetika  $T_{1/2}$  pada subjek perempuan lebih besar dibandingkan dengan subjek laki-laki hal ini karena Valsartan merupakan obat golongan *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARB) yang bekerja pada ginjal, Valsartan dalam bentuk molekul kecil dapat melewati glomerulus (organ penyaring kecil di ginjal). Pasien dengan memiliki laju filtrasi glomerulus (LFG) yang lebih rendah obat akan tinggal lebih lama di ginjal. Laki-laki memiliki LFG 92 mL/min/1,73m<sup>2</sup> dan perempuan memiliki LFG 88,1 mL/min/1,72m<sup>2</sup>, karena perempuan memiliki LFG yang rendah daripada laki-laki menyebabkan waktu paruh Valsartan pada perempuan lebih lama [14].

c) Perbedaan Usia Mempengaruhi Profil Farmakokinetika

Parameter farmakokinetika  $T_{1/2}$  dari Sacubitrilat dan  $T_{1/2}$  dari Valsartan lebih besar pada subjek lansia dibandingkan subjek muda disebabkan oleh penurunan fungsi fisiologis yang menyebabkan penurunan fungsi eliminasi obat pada lansia. Ginjal merupakan salah satu organ pengeliminasi obat dan Sacubitrilat terbukti mengalami eliminasi cukup besar melalui urin sekitar 52- 68%, dalam penelitian dari Gan et al., (2016) disebutkan bahwa nilai klirens kreatinin (CLcr) sebesar 60-175 ml/menit menurun seiring dengan bertambahnya usia, menunjukkan terjadi penurunan fungsi ginjal pada subjek lansia berkaitan dengan efek usia terhadap profil farmakokinetika obat Sacubitrilat. Perubahan nilai  $T_{1/2}$  Valsartan dapat disebabkan oleh penurunan aliran darah di hati dan penurunan massa hati pada subjek lansia, karena sebagian besar 86% Valsartan dan metabolitnya diekskresikan dalam feses dan hanya sekitar 13% dieliminasi melalui urin. Sehingga dapat disimpulkan bahwa usia dapat mempengaruhi perubahan farmakokinetika Sacubitril-Valsartan diakibatkan telah menurunnya fungsi-fungsi organ pada lansia [9].

d) Profil Farmakokinetika Interaksi Obat Sacubitril-Valsartan dengan Atorvastatin atau Amlodipine.

Sacubitril-Valsartan memungkinkan diberikan kombinasi dengan obat lain diantaranya dengan Atorvastatin atau Amlodipine, interaksi antara Sacubitril-Valsartan dengan Atorvastatin atau Amlodipine tidak mempengaruhi profil farmakokinetika Sacubitril-Valsartan yang dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2.** Profil Farmakokinetika Interaksi Obat Sacubitril-Valsartan dengan Atorvastatin atau Amlodipine

| No                    | Tujuan Penelitian   | Kategori       | Dosis  | Profil Farmakokinetika |                 |                  |             |                 |                  | Referensi |
|-----------------------|---|----------------|--------|------------------------|-----------------|------------------|-------------|-----------------|------------------|-----------|
|                       |   |                |        | Sacubitrilat           |                 |                  | Valsartan   |                 |                  |           |
|                       |   |                |        | Tmax ss (h)            | Cmax ss (ng/mL) | AUC ss (ng•h/mL) | Tmax ss (h) | Cmax ss (ng/mL) | AUC ss (ng•h/mL) |           |
| 1                     | Farmakokinetik sacubitril/Valsartan saja                            | Interaksi obat | 200    | 2,47                   | 12600           | 94200            | 1,50        | 5180            | 27,700           | [15]      |
| 2                     | Interaksi Farmakokinetik antara Sacubitril/Valsartan + Atorvastatin | Interaksi obat | 200/80 | 2,00                   | 13700           | 96800            | 1,50        | 4950            | 23,900           | [15]      |
| Selisih Perbedaan (%) |   |                |        | 19                     | 9               | 3                | 0           | 4               | 14               |           |
| 3                     | Farmakokinetik sacubitril/Valsartan saja                            | Interaksi obat | 400    | 3,00                   | 19700           | 179000           | 1,50        | 6360            | 35000            | [16]      |
| 4                     | Interaksi Farmakokinetik antara Sacubitril/Valsartan + Amlodipine   | Interaksi obat | 400/10 | 3,00                   | 18900           | 175000           | 2,00        | 7140            | 41100            | [16]      |
| Selisih Perbedaan (%) |   |                |        | 0                      | 4               | 1                | 25          | 12              | 17               |           |

Sacubitril-Valsartan memungkinkan diberikan kombinasi dengan obat lain diantaranya dengan Atorvastatin merupakan lini pertama untuk pengobatan hiperkolesterolemia karena sebagian besar pasien dengan penyakit jantung memiliki komorbiditas berupa penyakit hiperkolesterolemia sehingga diperlukan kombinasi obat Sacubitril-Valsartan dengan Atorvastatin [15]. Pada pedoman pengobatan pasien gagal jantung biasanya dilakukan rekomendasi untuk pemberian obat dua atau lebih secara bersamaan bergantung pada kebutuhan spesifik pasien, seperti kombinasi dengan Amlodipine untuk meningkatkan efektivitas terapi pada pasien gagal jantung HFrEF [16]. Berdasarkan Tabel 2 Obat Sacubitril-Valsartan dapat dikombinasi dengan Atorvastatin dan Amlodipin karena tidak ada perbedaan signifikan.

Perbedaan Profil Farmakokinetika disebabkan oleh ras/etnis, jenis kelamin, usia, interaksi obat-obatan berdasarkan penelitian keamanan Sacubitril-Valsartan oleh Gu et al (2010), Han et al (2017), Gan et al (2016), Ayalasomayajula et al (2017), Hsiao et al (2015) pada dosis 200 dan 400 mg Sacubitril-Valsartan masih dapat diterima karena tidak adanya efek samping serius.

### Profil Farmakokinetika Sacubitril-Valsartan Pada Subjek Gangguan Fungsi Ginjal

Gangguan fungsi ginjal sering terjadi pada pasien yang memiliki penyakit jantung. Farmakokinetika suatu obat dapat berubah disebabkan oleh disfungsi ginjal, Sacubitril diekskresikan utamanya dalam urin (52-68% dari dosis) [6]. Oleh karena itu perubahan profil farmakokinetika Sacubitril-Valsartan akibat gangguan fungsi ginjal dapat dilihat pada tabel 3

**Tabel 3.** Profil Farmakokinetika Sacubitril-Valsartan Pada Subjek Gangguan Fungsi Ginjal.

| No                    | Tujuan Penelitian   | Dosis | Profil Farmakokinetika |              |          |                    |            |           |              |          |                    |            | Referensi |
|-----------------------|---|-------|------------------------|--------------|----------|--------------------|------------|-----------|--------------|----------|--------------------|------------|-----------|
|                       |   |       | Sacubitrilat           |              |          |                    |            | Valsartan |              |          |                    |            |           |
|                       |   |       | Tmax (h)               | Cmax (ng/mL) | T1/2 (h) | AUC 0-24 (ng·h/mL) | Cl/F (L/h) | Tmax (h)  | Cmax (ng/mL) | T1/2 (h) | AUC 0-24 (ng·h/mL) | Cl/F (L/h) |           |
| 1                     | Profil Farmakokinetika Sacubitril/Valsartan pada Subjek gangguan ginjal | 200   | 3,00                   | 28,99        | 23,7     | 437,10             | 0,11       | 2,0       | 7,67         | 22,7     | 51,78              | 4,93       | [17]      |
| 2                     | Profil Farmakokinetika Sacubitril/Valsartan pada Subjek Sehat           | 200   | 3,00                   | 18,38        | 12,3     | 190,60             | 0,49       | 2,0       | 8,06         | 12,4     | 6,46               | 6,00       | [17]      |
| Selisih Perbedaan (%) |   |       | 0                      | 37           | 48       | 56                 | 78         | 0         | 5            | 45       | 88                 | 22         |           |

Subjek gangguan fungsi ginjal dibandingkan dengan subjek sehat terdapat perbedaan profil farmakokinetika yang signifikan dengan peningkatan Cmax, T<sub>1/2</sub>, AUC, dan penurunan CL pada subjek gangguan fungsi ginjal. Cmax adalah konsentrasi maksimum yang dicapai obat dalam darah sebelum pemberian dosis kedua dimana peningkatan Cmax berkorelasi dengan penurunan klirens (CL). AUC adalah area yang diukur di bawah konsentrasi plasma obat terhadap waktu yang ditentukan oleh dosis dan CL, AUC akan sebanding dengan penurunan CL, maka dapat dikatakan bahwa paparan sistemik sacubitrilat dapat meningkat pada pasien gangguan ginjal [6]. T<sub>1/2</sub> meningkat pada pasien dengan gangguan ginjal karena eliminasi sacubitrilat cukup besar melalui urin sekitar 52-68%, hal ini berhubungan dengan menurunnya nilai CL yang merupakan jumlah molekul obat secara permanen dihilangkan dari plasma, dengan demikian penurunan CL akan meningkatkan T<sub>1/2</sub> karena molekul obat dibersihkan dalam darah pada tingkat yang lebih rendah yang diakibatkan oleh gangguan ginjal [5].

Profil Farmakokinetika Valsartan antara subjek gangguan ginjal dibandingkan dengan subjek sehat terdapat perbedaan yang signifikan dari peningkatan T<sub>1/2</sub> dan AUC<sub>0-24 jam</sub>, namun peningkatan ini tidak dianggap sebagai dampak dari gangguan ginjal karena nilai CL tidak mengalami penurunan yang diakibatkan oleh sebagian besar (86%) Valsartan dan metabolitnya diekskresikan dalam feses dan hanya ~13% diekskresikan dalam urin [6]; [5]. Meskipun terdapat peningkatan Cmax, T<sub>1/2</sub>, AUC dan penurunan CL pada pasien gangguan fungsi ginjal, berdasarkan hasil studi PARADIGM-HF fase III pada 21.716 pasien gagal jantung dengan penyakit penyerta gagal

ginjal yang diberikan dosis ganda 200 mg atau 400 mg Sacubitril-Valsartan terbukti aman dan memiliki resiko disfungsi ginjal lebih rendah dan nilai LFG lebih tinggi. Oleh karena itu tidak diperlukannya pengaturan dosis obat Sacubitril-Valsartan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal [18].

### Profil Farmakokinetika Sacubitril-Valsartan Pada Subjek Gagal Jantung (HFrEF)

Gagal jantung adalah penyakit yang ditandai dengan dispnea atau terbatasnya aktivitas akibat gangguan pengisian ventrikel, salah satunya gagal jantung HFrEF dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\leq 40\%$  [20]. Pada pasien yang mengalami gagal jantung terjadi keadaan fisiologi dimana jantung tidak dapat lagi memompa darah yang cukup untuk kebutuhan jaringan tubuh yang dapat merubah proses farmakokinetika obat yaitu mempengaruhi proses penyerapan obat dari saluran cerna, distribusi ke dalam jaringan, dan eliminasi oleh hati dan ginjal [19]. Perubahan profil farmakokinetika Sacubitril-Valsartan pada subjek HFrEF dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Profil Farmakokinetika Sacubitril-Valsartan Pada Subjek HFrEF.

| No                    | Tujuan Penelitian  | Dosis | Profil Farmakokinetika |              |                      |                              |           |              |                      |                              | Referensi |
|-----------------------|--|-------|------------------------|--------------|----------------------|------------------------------|-----------|--------------|----------------------|------------------------------|-----------|
|                       |  |       | Sacubitrilat           |              |                      |                              | Valsartan |              |                      |                              |           |
|                       |  |       | Tmax (h)               | Cmax (ng/mL) | T <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL) | Tmax (h)  | Cmax (ng/mL) | T <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL) |           |
| 1                     | Profil Farmakokinetika Sacubitril/ Valsartan pada Pasien Sakit Jantung | 200   | 2,00                   | 16345        | 18,4                 | -                            | 2         | 6044         | 13,7                 | -                            | [21]      |
| 2                     | Profil Farmakokinetika Sacubitril/ Valsartan pada Subjek Sehat         | 200   | 2,00                   | 8930         | 9,07                 | 87,100                       | 1,98      | 4450         | 6,60                 | 27,900                       | [7]       |
| Selisih Perbedaan (%) |  |       | 0                      | 45           | 51                   | -                            | 1         | 26           | 52                   | -                            |           |

Perubahan parameter farmakokinetika Cmax pada subjek dengan gagal jantung lebih tinggi dibandingkan dengan subjek sehat, hal ini dapat disebabkan oleh perubahan fisiologis tubuh akibat gagal jantung seperti pada proses absorpsi obat dalam usus akan berkurang karena berkurangnya kemampuan jantung untuk memompa akan menyebabkan penurunan aliran darah pada usus yang dapat memperlambat penyerapan obat, kemudian pada pasien gagal jantung sering mengalami penurunan fungsi hati dimana hati merupakan tempat metabolisme obat dan sacubitrilat diubah dari sacubitril oleh enzim CES 1 dengan penurunan kemampuan memompa darah pada jantung berkurang akan menyebabkan hati tidak dapat memetabolisme obat secara efektif dapat menyebabkan penurunan klirens obat dan peningkatan Cmax. Kemudian perubahan T<sub>1/2</sub> pada pasien gagal jantung memiliki nilai T<sub>1/2</sub> lebih lama karena dengan gagal jantung akan terjadi pengurangan aliran darah ke hati dan ginjal yang merupakan organ eliminasi obat yang dapat menyebabkan pembersihan obat dalam tubuh lebih lambat pada pasien gagal jantung, dimana sacubitrilat eliminasi utamanya di ginjal dan valsartan eliminasi utamanya di hati sehingga waktu paruh dari sacubitrilat dan valsartan meningkat [22].

Akibat dari perubahan profil farmakokinetika pada pasien gagal jantung memungkinkan frekuensi minum obat dengan dosis yang lebih rendah dari pada subjek sehat. Berdasarkan dosis Entresto® (Sacubitril-Valsartan) dua kali sehari 200 mg tercapai dalam 3 hari, penetapan pemberian dosis berulang pada pasien didasarkan pada nilai T<sub>1/2</sub> merupakan waktu untuk mencapai kondisi tunak ketika jumlah obat yang masuk ke dalam plasma sama dengan jumlah obat yang dieliminasi, karena ketika frekuensi pemberian obat kurang dari waktu paruh eliminasi konsentrasi obat akan menumpuk dalam tubuh dari waktu ke waktu yang dapat menyebabkan efek toksik [24], hal ini terjadi pada pasien gagal jantung berdasarkan profil farmakokinetika tabel 4 parameter T<sub>1/2</sub> dari sacubitrilat 18,4 jam begitupun dengan valsartan yang memiliki T<sub>1/2</sub> 13,7 jam pada dosis 200 mg yang dikonsumsi 2 kali setiap 12 jam akan menyebabkan akumulasi obat karena setelah dosis berikutnya 50%nya obat belum dikeluarkan dari tubuh, sehingga pada pasien gagal jantung perlu pengurangan interval pemberian dosis. Berdasarkan penelitian studi PARADIGM-HF fase III yang dilakukan pada 8.442 pasien gagal jantung HFrEF terbukti efektif dan aman pada dosis 200 mg dua kali sehari, sehingga tidak diperlukannya penyesuaian dosis pada pasien gagal jantung HFrEF [23].

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil kajian pustaka mengenai profil farmakokinetika Sacubitril-Valsartan berdasarkan perbedaan ras/etnis, jenis kelamin, usia, interaksi obat-obatan pada subjek sehat, gangguan fungsi ginjal, dan pada subjek gagal jantung, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Parameter farmakokinetika  $C_{max}$  dan  $T_{1/2}$  dipengaruhi oleh enzim AAG dan CES1 yang mempunyai respon berbeda pada berbagai ras atau etnis.
2. Parameter farmakokinetika  $T_{1/2}$  meningkat dua kali lipat perempuan karena memiliki nilai LFG lebih rendah dari pada laki-laki.
3. Usia dapat mempengaruhi parameter farmakokinetika  $T_{1/2}$  Sacubitril-Valsartan yang disebabkan oleh penurunan fungsi fisiologis.
4. Sacubitril-Valsartan dapat dikombinasi dengan atorvastatin dan amlodipin karena memiliki parameter farmakokinetika yang serupa.
5. Gangguan fungsi ginjal dapat mempengaruhi perubahan parameter farmakokinetika  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $AUC_{0-24jam}$ , dan  $CL$ .
6. Parameter farmakokinetika  $C_{max}$  dan  $T_{1/2}$  Sacubitril-Valsartan meningkat pada subjek gagal jantung HFrEF disebabkan oleh berkurangnya kemampuan jantung memompa sehingga memperlambat proses absorpsi dan eliminasi.

#### Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orangtua, keluarga dan sahabat yang terlibat atas segala do'a dan dukungan selama proses penelitian dan penulisan artikel ilmiah ini. Serta penulis ucapkan terima kasih kepada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam yang telah memberikan kesempatan untuk penulis mengikuti kegiatan ini, sehingga penulis dapat mengembangkan kemampuan dan pengetahuan penulis.

#### Daftar Pustaka

- [1] PERKI, "Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung 2020. 2nd ed.," *Perhimpunan. Dr. Spes. Kardiovask Indones. 2020*, vol. 6, no. 11, pp. 951–952, 2020.
- [2] S. J. Simmonds, I. Cuijpers, S. Heymans, and E. A. V. Jones, "Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding," *Cells*, vol. 9, no. 1, 2020, doi: 10.3390/cells9010242.
- [3] M. B. Andersen, U. Simonsen, M. Wehland, J. Pietsch, and D. Grimm, "LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) - A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure," *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 118, no. 1, pp. 14–22, 2016, doi: 10.1111/bcpt.12453.
- [4] A. Bayes-Genis, J. Núñez, and J. Lupón, "Sacubitril/Valsartan as Antifibrotic Drug: Rejuvenating the Fibrosed HFpEF Heart," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 76, no. 5, pp. 515–517, 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.016.
- [5] N. Farid, "Recent Advances in Pharmacokinetics and Its Implications," vol. 10, no. 1000392, p. 1000392, 2022, doi: 10.35248/2329-6887.22.10.392.Citation.
- [6] T. N. Lea-Henry, J. E. Carland, S. L. Stocker, J. Sevastos, and D. M. Roberts, "Clinical pharmacokinetics in kidney disease: Fundamental principles," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 13, no. 7, pp. 1085–1095, 2018, doi: 10.2215/CJN.00340118.
- [7] Y. Han et al., "Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) After Single-Dose Administration in Healthy Chinese Subjects," *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 42, no. 1, pp. 109–116, 2017, doi: 10.1007/s13318-016-0328-3.
- [8] J. Gu et al., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 50, no. 4, pp. 401–414, 2010, doi: 10.1177/0091270009343932.
- [9] L. Gan et al., "Effects of age and sex on the pharmacokinetics of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 56, no. 1, pp. 78–86, 2016, doi: 10.1002/jcph.571.

- [10] P. J. B. Sunil S Jambhekak, "Pharmacokinetics," *Basic Pharmacokinet.*, no. Iv, 2016, doi: 10.1016/B978-0-12-801076-1.00019-8.
- [11] O. Olafuyi, N. Parekh, J. Wright, and J. Koenig, "Inter-ethnic differences in pharmacokinetics—is there more that unites than divides?," *Pharmacol. Res. Perspect.*, vol. 9, no. 6, pp. 1–24, 2021, doi: 10.1002/prp2.890.
- [12] D. A. Smith, K. Beaumont, T. S. Maurer, and L. Di, "Volume of Distribution in Drug Design," *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 15, pp. 5691–5698, 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00201.
- [13] T. Wilson, R. R. Abrams, B. David, and D. B. Abrams, *Area Under the Curve (AUC)*. 2013. doi: 10.1007/978-1-4419-1005-9.
- [14] I. Zucker and B. J. Prendergast, "Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women," *Biol. Sex Differ.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–14, 2020, doi: 10.1186/s13293-020-00308-5.
- [15] S. Ayalasonmayajula *et al.*, "Assessment of Drug–Drug Interaction Potential Between Atorvastatin and LCZ696, A Novel Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, in Healthy Chinese Male Subjects," *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 42, no. 2, pp. 309–318, 2017, doi: 10.1007/s13318-016-0349-y.
- [16] H. ling Hsiao *et al.*, "Pharmacokinetic drug-drug interaction assessment between LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, and hydrochlorothiazide, amlodipine, or carvedilol," *Clin. Pharmacol. Drug Dev.*, vol. 4, no. 6, pp. 407–417, 2015, doi: 10.1002/cpdd.183.
- [17] S. P. Ayalasonmayajula *et al.*, "Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 72, no. 9, pp. 1065–1073, 2016, doi: 10.1007/s00228-016-2072-7.
- [18] Y. Feng, Y. Yin, R. Deng, and H. Li, "Renal safety and efficacy of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: A meta-analysis of randomized controlled trials," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 45, no. 6, pp. 1235–1243, 2020, doi: 10.1111/jcpt.13243.
- [19] R. Ogawa, J. M. Stachnik, and H. Echizen, "Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: An update (part 1, drugs administered intravenously)," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 52, no. 3, pp. 169–185, 2013, doi: 10.1007/s40262-012-0029-2.
- [20] S. P. Murphy, N. E. Ibrahim, and J. L. Januzzi, "Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 324, no. 5, pp. 488–504, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.10262.
- [21] Z. Kobalava *et al.*, "Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Profiles of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction," *Cardiovasc. Ther.*, vol. 34, no. 4, pp. 191–198, 2016, doi: 10.1111/1755-5922.12183.
- [22] A. A. Mangoni and E. A. Jarmuzewska, "The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and non-cardiovascular drugs: a critical appraisal of the evidence," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 85, no. 1, pp. 20–36, 2019, doi: 10.1111/bcp.13760.
- [23] M. N. Khan *et al.*, "Safety and tolerability of Sacubitril/Valsartan in heart failure patient with reduced ejection fraction," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2023, doi: 10.1186/s12872-023-03070-9.
- [24] M. Bialer, T. Shekh-Ahmad, T. L. Braun, and M. B. Halvorsen, "Comparative steady-state pharmacokinetic evaluation of immediate-release topiramate and USL255, a once-daily extended-release topiramate formulation," *Epilepsia*, vol. 54, no. 8, pp. 1444–1452, 2013, doi: 10.1111/epi.12225.