

RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA

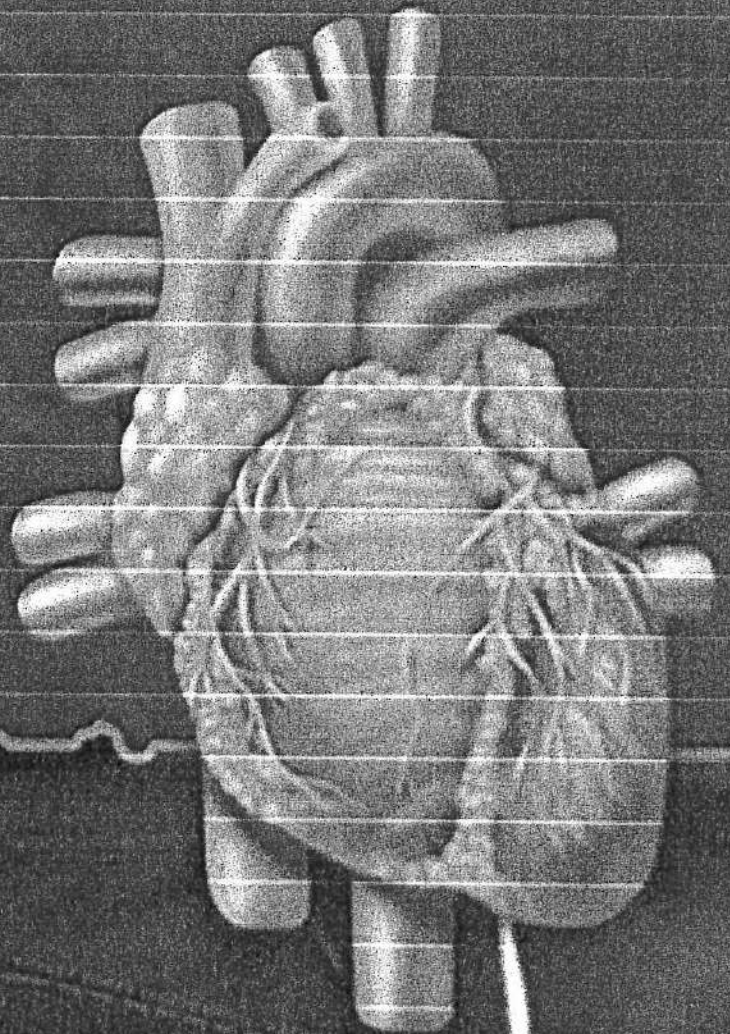
210

HIPERTENSI

170

150

130



Seri Buku Ilmiah
Kardiologi Departemen/SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Universitas Airlangga - RSUD Dr Soetomo

Penerbit : Departemen - SMF Penyakit Kardiologi dan Kedokteran Vaskular RSUD. Dr. Soetomo Surabaya



RSUD Dr. SOETOMO
SURABAYA



HIPERTENSI

Seri Buku Ilmiah
Kardiologi Departemen/SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Universitas Airlangga - RSUD Dr Soetomo

Penerbit : Departement - SMF Penyakit Kardiologi dan Kodokteran Vaskular RSUD. Dr. Soetomo
Surabaya

Naskah Lengkap
Hipertensi

Editor Pelaksana :

dr. Muhammad Aminuddin, SpJP(K), FIHA, FAsCC

Dr. dr. Johannes Nugroho Eko P., SpJP(K), FIHA, FAsCC

dr. Andrianto, SpJP(K), FIHA

©2016 Departemen - SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo Surabaya

317 + xiv hlm

ISBN 978-602-73138-9-7

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan Departemen - SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

Diterbitkan pertama kali oleh :

Departemen - SMF Penyakit Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo
Surabaya, Agustus 2016

DAFTAR ISI

| | |
|---|-----|
| Kata Pengantar | v |
| Kata Sambutan Ketua Departemen - SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular | vii |
| 1 Epidemiologi dan Faktor Risiko Hipertensi <i>Prof. DR. dr. Budi S. Pikir, SpPD, SpJP(K), FIHA; dr. Edmon Leonard Jhu</i> | 1 |
| 2 Patofisiologi Hipertensi <i>Dr. Muhammad Aminuddin, SpJP(K), FIHA, FASCC; dr. Novladi Widlawanto</i> | 14 |
| 3 Diagnosis Hipertensi <i>Dr. Agus Subagjo, SpJP(K), FIHA, FASCC; dr. Moh. Zukky Kurnawan</i> | 28 |
| 4 Penatalaksanaan Hipertensi secara Komprehensif <i>Prof. dr. R.Moh. Yogiarto, SpJP(K), FIHA, FASCC; dr. Suhardl</i> | 42 |
| 5 Hipertensi pada Penyakit Jantung Koroner <i>dr. Jeffrey D. Adipranoto, SpJP(K), FIHA; dr. Elok Nurlisa Artiko</i> | 59 |
| 6 Hipertensi pada Diabetes Mellitus <i>Prof. DR. dr. Djoko Soemantri, SpJP(K), FIHA; dr. Mahendria Sukmana</i> | 80 |
| 7 Krisis Hipertensi <i>dr. Budi Baktijasa D., SpJP(K), FIHA; dr. Arief Budi Santosa</i> | 96 |
| 8 Hipertensi Resisten <i>Dr. Yudi Her Oktaviono, SpJP(K), FIHA; Dr. Anna Fuji Rahimah</i> | 113 |
| 9 Hipertensi pada Penyakit Serebrovaskular <i>dr. Andrianto, SpJP, FIHA; dr. Nia Dyah R.</i> | 131 |
| 10 Hipertensi pada Penyakit Ginjal Kronis <i>Prof. DR. dr. Djoko Soemantri, SpJP(K), FIHA; dr. Kamalia Halid</i> | 140 |
| 11 Hipertensi pada Geriatri <i>dr. Muhammad Aminuddin, SpJP(K), FIHA, FASCC; dr. Fani Suslina Hasibuan</i> | 152 |
| 12 Hipertensi pada Gagal Jantung <i>dr. Iswanto Pratana, SpJP(K), FIHA; dr. I Gusti Ayu Pravisanthi</i> | 164 |
| 13 Hipertensi Perioperatif <i>dr. Bambang Hervanto, SpJP(K), FIHA; dr. Isabella Lalenoh</i> | 183 |
| 14 Hipertensi pada Wanita dan Kehamilan <i>Prof. Dr. dr. Rohmad Romdoni, SpPD, SpJP(K), FIHA, FASCC; dr. Siti Irma Mashitah</i> | 192 |

| | | |
|----|---|-----|
| 15 | Peran ACE-I pada Hipertensi <i>dr. Achmad Lefi, SpJP(K), FIHA; dr. Ririn Faujiah.....</i> | 213 |
| 16 | Peran Angiotensin Receptor Blockers (ARB) pada Hipertensi <i>dr. I Gde Rurus Suryawan, SpJP(K), FIHA; dr. Dwi Arianti</i> | 229 |
| 17 | Peran Beta Bloker pada Tatalaksana Hipertensi <i>dr. RP. Soeharsohadi, SpJP(K), FIHA; dr. Dodit Yutanto.....</i> | 254 |
| 18 | Peran Calcium Channel Blocker pada Hipertensi <i>dr. Esti Hindariati, SpJP(K), FIHA; dr. Dini Paramita</i> | 264 |
| 19 | Peran Diuretik pada Hipertensi <i>dr. R. Moh. Budiarto, SpJP, FIHA; dr. Reddy Ramundito.....</i> | 288 |
| 20 | Terapi Kombinasi pada Hipertensi <i>dr. J. Nugroho Eko P., SpJP, FIHA; dr. Dewi Utari.....</i> | 306 |

PERANAN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS PADA HIPERTENSI

I Gde Rurus Suryawan, Dwi Ariyanti

PENDAHULUAN

Hipertensi didefinisikan sebagai suatu keadaan di mana tekanan darah sistolik ≥ 140 mm Hg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mm Hg. Saat ini prevalensi hipertensi semakin meningkat dan menjadi masalah kesehatan yang signifikan di seluruh dunia. Diperkirakan terdapat penambahan sebanyak 27 juta orang yang menderita hipertensi pada akhir 2030. Di Indonesia prevalensi hipertensi pada orang dewasa (>18 tahun) masih cukup tinggi (31,7%), bahkan lebih tinggi daripada Singapura (27,3%), Thailand (22,7%) dan Malaysia (20%). Hanya 7,2% yang sadar telah menderita hipertensi dan 0,4% yang mendapatkan terapi hipertensi.^{1,2,3}

Tujuan tatalaksana hipertensi diklasifikasikan menjadi 3 yaitu tujuan jangka pendek, menengah dan panjang. Tujuan jangka pendek adalah untuk mencapai tekanan darah yang optimal dan tercapainya tolerabilitas penderita. *Joint National Committee (JNC) VII*, *American Diabetes Association (ADA)*, *National Kidney Foundation (NKF)* menganjurkan penurunan tekanan darah $<140/90$ mm Hg pada hipertensi tanpa komplikasi dan $<130/80$ mm Hg pada hipertensi dengan penyakit *diabetes mellitus (DM)* dan atau dengan *chronic kidney disease (CKD)*. Tujuan menengah adalah evaluasi perubahan target organ yaitu massa otot ventrikel kiri, fungsi ginjal, proteinuria dan perubahan vaskular lainnya. Tujuan jangka panjang adalah untuk mencegah terjadinya komplikasi kejadian kardiovaskular seperti gagal jantung, infark miokard dan stroke. Data beberapa studi klinis menunjukkan bahwa terapi anti hipertensi dapat menurunkan insidensi stroke sebanyak 35 – 45%, infark miokard sebanyak 20 – 25 % dan gagal jantung sebanyak $> 50\%$. Pilihan terapi anti hipertensi mencakup beberapa kelas obat yaitu : diuretik, *B-adrenoreceptor blockers (BBs)*, *ACE inhibitors (ACE-I)*, *angiotensin receptor blockers (ARB)*, *direct renin inhibitors (DRIs)*, *calcium channel blockers (CCB)* dan *central sympatholytics* baik sebagai monoterapi atau kombinasi.

Beberapa *guideline* merekomendasikan diuretic golongan thiazide sebagai agen lini pertama dan monoterapi, namun hanya 50% pasien yang secara adekuat menunjukkan respon terhadap penurunan tekanan darah. Lainnya diperlukan kombinasi dua atau lebih kelas obat anti hipertensi.^{4,5,6}

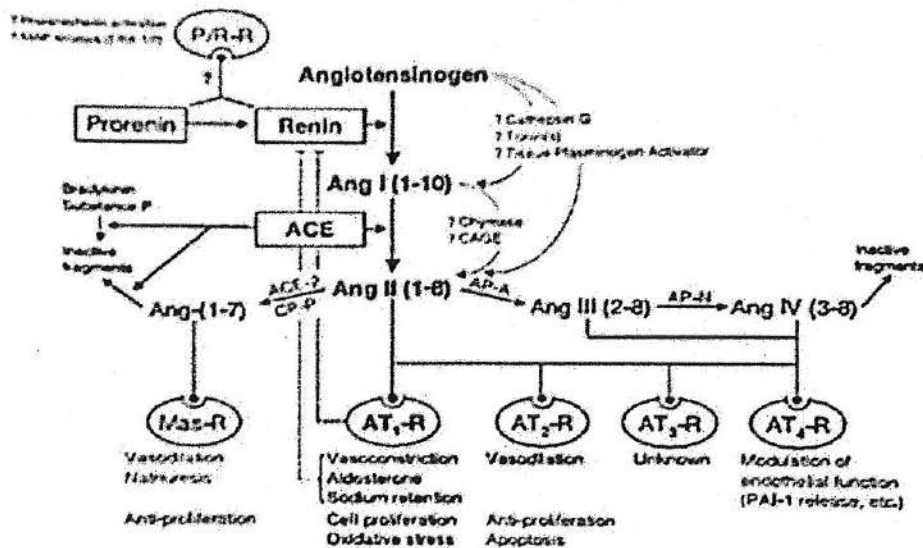
Sistem renin, angiotensin dan aldosteron berperan penting dalam patofisiologi hipertensi dan gagal jantung. Sistem renin, angiotensin dan aldosteron memiliki dua peranan utama dalam patofisiologi hipertensi yaitu sebagai agen vasokonstriktor yang berpengaruh langsung pada tekanan darah dan vasokonstriksi terhadap otot polos arterial serta jaringan ikat dan integritas endothel yang berpengaruh terhadap prognosis penyakit kardiovaskular. Terapi farmakologi yang bekerja menghambat sistem ini dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas kardiovaskular. *Angiotensin receptor blockers (ARB)* merupakan salah satu golongan obat yang bekerja menghambat sistem RAA secara langsung pada reseptor angiotensin II, memiliki peranan yang sangat penting dalam tatalaksana hipertensi, memiliki efek proteksi terhadap vaskular dan metabolik. *ARB* pertama kali di temukan pada awal 1980 dan berkembang pesat sejak tahun 1995, di mana saat itu losartan pertama kali dipakai di Amerika Serikat, selanjutnya di susul dengan perkembangan jenis *ARB* yang lainnya. Berbeda dengan *angiotensin converting hormone inhibitor (ACE-I)*, *ARB* tidak menyebabkan akumulasi *bradykinin* dan *tachykinin* yang lain, sehingga efek samping yang ditimbulkan akibat penumpukan *bradykinin* tidak dijumpai pada pemakaian *ARB*. Dalam berbagai studi klinis skala besar *ARB* hampir tidak memiliki efek samping yang merugikan, di mana efek sampingnya setara dengan yang ditemukan dalam *placebo*. Dalam perkembangannya *ARB* digunakan tidak hanya untuk manajemen hipertensi namun dalam gagal jantung, prevensi sekunder terjadinya stroke serta dalam nefropati diabetikum.^{7,8,9,10,11}

SISTEM RENIN, ANGIOTENSIN, ALDOSTERON DAN HIPERTENSI

Sistem renin, angiotensin dan aldosteron secara langsung berperan dalam patofisiologi terjadinya hipertensi. Sejak 25 tahun yang lalu Brunner dan Laragh menyatakan bahwa sistem renin, angiotensin dan aldosteron berpengaruh terhadap keluaran klinis dan prognosis hipertensi terutama terhadap kejadian infark miokard. Angiotensin II berfungsi sebagai agen vasokonstriktor kuat yang menyebabkan tingginya tekanan darah dan meningkatkan tekanan *afterload* pada gagal jantung kongestif. Angiotensin II bekerja secara langsung pada dinding pembuluh darah, menyebabkan hipertrofi medial, menstimulasi pertumbuhan jaringan ikat, dan merusak endotel yang berujung pada aterosklerosis. Angiotensin II meregulasi beberapa gen yang berpotensi terhadap mekanisme pembekuan darah, pertumbuhan vaskular dan terbentuknya zat vasoaktif. Pada ginjal, angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah arteriol efferent, peningkatan tekanan hidraulik, rusaknya integritas jaringan glomerulus yang berakibat pada proteinuria, nefrosklerosis dan gagal ginjal. Pada jantung, angiotensin II menyebabkan hipertrofi miosit yang berakibat pada hipertrofi

ventrikel kiri yang juga menjadi salah satu komplikasi menengah dari hipertensi.^{1,2,11,14,15}

Angiotensin II adalah peptide efektor primer dari sistem RAA. Saat ini diketahui ada empat jenis reseptor angiotensin II di dalam tubuh yaitu *Angiotensin II type 1 receptor* (AT1-R), *Angiotensin II type 2 receptor* (AT2-R), *Angiotensin II type 3 receptor* (AT3-R) dan *Angiotensin II type 4 receptor* (AT4-R). Namun yang jelas diketahui dan terlibat dalam patofisiologi kardiovaskular hanya AT1-R dan AT2-R. Aktivasi AT1-R oleh angiotensin II menghasilkan vasokonstriksi akut dan peningkatan retensi garam, cairan, sekresi aldosteron dan peningkatan aktivitas simpatik. Aktifitas angiotensin II ini berpengaruh terhadap tekanan darah. Berbeda dari hormon vasokonstriktor yang lainnya, angiotensin II memiliki sifat *self-potentiating* dan efek kumulatif. Stimulasi angiotensin II menyebabkan pergeseran kurva tekanan darah dan natriuresis ke kanan baik secara akut maupun kronik, yang berpengaruh terhadap tekanan darah jangka panjang. Aktifitas sistem RAA yang berlebihan berperan penting dalam patogenesis terjadinya hipertensi, atherogenesis, *coronary artery disease* (CAD), gagal jantung, infark miokard dan nefropati. Berikut adalah skema pengaruh sistem renin, angiotensin dan aldosteron dalam sistem kardiovaskular.^{5,11,12,13,14,15,16,17}



The classical RAAS pathway is highlighted in boldface type. Renin, normally secreted in response to underperfusion of the kidneys (not shown), cleaves the decapeptide Ang I from angiotensinogen, and Ang I is converted to Ang II by ACE. The dashed lines indicate feedback inhibition of renin secretion, which occurs both via a direct AT₁ receptor mediated action of Ang II ("short loop") and via AT₂-mediated modulation of blood pressure and volume ("long loop"). Other pathways that are speculative or of unproven physiological significance *in vivo* are depicted in light text. Ang II can be converted to Ang-(1-7) by ACE 2 or other aminopeptidases. Ang II can also be cleaved by aminopeptidases to form Ang III and Ang IV. These peptides exert their biological effects by binding to various subtypes of angiotensin receptors. In addition, Ang-(1-7) can be formed directly from Ang I by the action of endopeptidases (not shown), and further metabolism of peptides to inactive fragments involves several aminase, carboxylase, and endopeptidases. A number of other peptidolytic enzymes are shown that potentially can contribute to Ang I or Ang II synthesis. Lastly, both renin and prorenin may exert direct cellular actions by binding to a specific prorenin receptor. ACE=angiotensin-converting enzyme, Ang=angiotensin, AP-A/AP-H=aminopeptidase A/aminopeptidase H, AT₁-R=angiotensin receptor subtype 1, CAGL=chymotrypsin-sensitive angiotensin II-generating enzyme, CP-P=carboxypeptidase P, MAP=matrix-activated protease, Mas-R=Mas receptor, P/R-R=prorenin receptor, PAI-1=plasminogen activator inhibitor-1.

Gambar 1. Skema sistem renin, angiotensin dan aldosteron (RAAS) (di kutip dari Atlas S, 2007)

Dalam hal potensiasi diri, angiotensin II dapat bertindak sebagai *circulating hormone* maupun *local hormone*. Sebagai *circulating hormone*, angiotensin II di produksi oleh *Angiotensin Converting Enzym (ACE)*, secara lokal maupun melalui jalur alternatif yaitu enzim *chymase*. Enzim *chymase* ini tidak sensitif terhadap *ACE-I*. Saat ini telah ditemukan beberapa

kelompok *chymase* dalam jaringan otot jantung manusia. Mekanisme potensiasi dan aksi Angiotensin II saat ini diketahui sangat kompleks dan berhubungan dengan sistem enzim.

Berikut adalah tabel ringkasan efek angiotensin II terhadap tubuh yaitu :^{12,16,17,18}

Tabel 1. Efek Angiotensin II mediated Injury

| Efek umum | Efek terhadap aterosklerosis | Efek terhadap ginjal | Efek terhadap kardiak |
|--|---|--|--|
| 1. Vasokonstriksi 2. Meningkatkan volume plasma (meningkatkan retensi cairan, melalui stimulasi aldosteron) 3. Meningkatkan deposisi jaringan kolagen dan fibrosis | 1. Up regulasi terhadap molekul protein sel vaskular 2. Meningkatkan kemotaksis leukosit 3. Meningkatkan agregasi trombosit 4. Meningkatkan <i>Plasminogen Activator 1 (PAI)</i> | 1. Meningkatkan retensi cairan melalui absorsi garam. 2. Menggeser kurva tekanan natriuresis sehingga tekanan darah meningkat 3. Meningkatkan <i>renal transformin growth factor-β</i> | 1. Menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung melalui hipertrofi myosit vaskular, proliferasi fibroblas dan apoptosis sel endothelial |

Dikutip dari (1) Atlas, MD SA. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007 Oct;13(8):S9-S20. (2) Carey RM. As Simple as ARB: Angiotensin II Subtype 1 Receptor Update. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009 Dec;11:s19-s25. (3) Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012 Mar 15;302(6):H1219-H1230. (4) Sica DA, Gehr FW. Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin-receptor blockers in end-stage renal disease. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2002 Dec 1;3(4):247-54.

FARMAKOLOGI KLINIK ARB

Di antara semua kelas obat anti hipertensi, *ARB* merupakan obat bekerja menghambat *AT1-R* secara langsung, sehingga kaskade terjadinya vasokonstriksi akut, retensi garam dan cairan, peningkatan aktifitas simpatik serta sekresi aldosteron dapat dicegah. Bersamaan dengan inhibisi *AT1-R*, terjadi peningkatan angiotensin II pada sirkulasi darah, sehingga stimulasi *AT2-R* meningkat. Peningkatan stimulasi *AT2-R* memberikan efek menguntungkan pada sistem kardiovaskular, yaitu *negative feedback* pada sistem RAA sehingga biosintesa dan sekresi renin dihambat, memodulasi produksi nitric oxide (NO) yang menyebabkan vasodilatasi, serta menurunkan inflamasi.^{9,19,20}

ARB sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah pada hipertensi primer, tolerabilitasnya juga tidak tertandingi di antara kelas obat anti hipertensi yang lainnya. Keistimewaan lainnya adalah efek proteksinya terhadap target organ yang independen terhadap efek penurunan tekanan darah yang dicapai. *ARB* dapat mencegah terjadinya *remodelling* dan hipertrofi kardiak maupun vaskular melalui inhibisi *AT1-R* terhadap *reactive oxygen species (ROS)*. *ARB* menghambat aktifitas *AT1-R* terhadap *lectin-oxidized low density lipoprotein (LOX1-R)* pada sel endotel, *vascular smooth muscle cells (VSMC)* dan makrofag sehingga mencegah terjadinya aterosklerosis. *ARB* dapat mencegah terjadinya proteinuria pada ginjal.

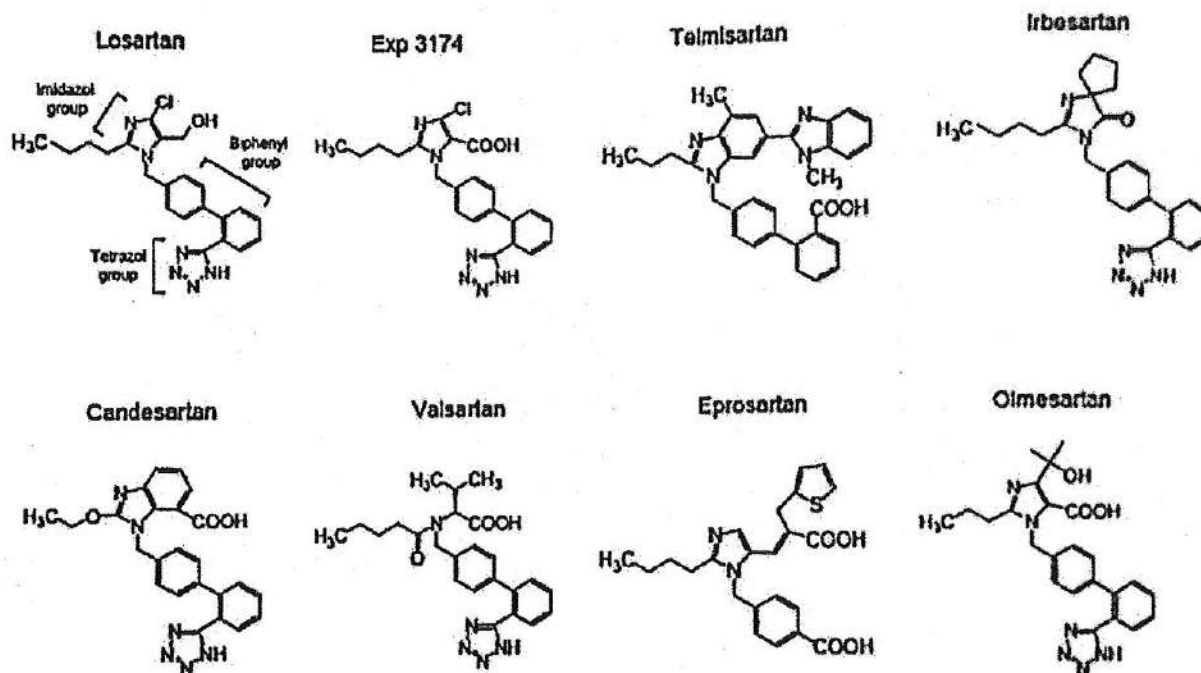
meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita *diabetes mellitus* (DM) dan memiliki efek pleiotropik. Penelitian jangka panjang menunjukkan ARB dapat menurunkan risiko terjadinya gagal jantung, stroke maupun infark miokard.^{5,12,16,19,21}

ADA merekomendasikan ARB sebagai lini pertama pengobatan hipertensi disertai DM dan atau penyakit ginjal. Rekomendasi ini didasari bahwa ARB dapat menghambat progresivitas penyakit ginjal yang terkait dengan hipertensi dan DM.^{9,18,22}

Hampir semua jenis ARB memiliki efek yang sama, karena masing – masing memiliki struktur kimia

utama yang sama, yaitu kelompok imidazol dan biphenyl tetrazole. Namun masing-masing jenis ARB memiliki spesifikasi efek target yang berbeda, hal ini disebabkan oleh perbedaan struktur rantai cabang kimianya. Berbagai macam ARB telah dikembangkan sejak ditemukannya losartan untuk pertama kalinya. Dengan memperbaiki struktur rantai cabang kimianya, gugus klorida pada losartan diubah menjadi gugus *cyclopentyl* sehingga terbentuklah irbesartan, olmesartan mengandung gugus hidroksil yang ditambahkan pada gugus alfa-karboksil.^{8,9,18,22,23}

Sampai sekarang terdapat 8 jenis ARB yang tersedia dalam praktik klinik, dengan susunan molekul kimia di bawah ini :



Gambar 2. Struktur kimia ARB (di kutip dari Siragy H, 2005). Dikutip dari Taylor A, Siragy H, Nesbitt S dalam *Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efikasi, and Safety*. ASH special issue, Review paper, *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2011;13:677-686

Tabel 2. ARB yang tersedia di Amerika Serikat

| Nama generik | Nama dagang | Kombinasi tetap dengan diuretik thiazide | Kombinasi tetap dengan obat lain | Pro drug/ metabolit aktif |
|--------------------------------------|-----------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Losartan Eprosartan Irbesartan | Cozaar Teveten Avapro | Hyzaar Teveten/HCTZ Avalide (Irbesartan/HCTZ) | | Losartan/EXP3174 |
| Valsartan | Diovan | Diovan/HCTZ | Exforge (Valsartan/amlodipin) Valturna (Valsartan/aliskiren) Valturna/HCTZ (valsartan/aliskiren/HCTZ) | |
| Telmisartan Olmesartan | Micardis Bericar | Micardis/HCTZ Bericar/HCTZ | Twynsta (Micardis/amlodipine) Azor (olmesartan/amlodipine) Tribenzor (Olmesartan/amlodipine/HCTZ) | Olmesartan medoxomil/olmesartan |
| Candesartan | Atacard | Atacard/HCTZ | | Candesartan cilextil/candesartan |
| Azilsartan | Edarbi | | Azilsartan/chlorthalidone ^a Azilsartan/amlodipine ^a | Azilsartan medoxomil/azilsartan |

^a ditarik oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk dilakukan kajian

Ditip dari Taylor A, Stragy H, Nesbitt S dalam Angiotensin Receptor Blockers : Pharmacology, Efikasi, and Safety. ASH special issue. Review paper. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:677-686

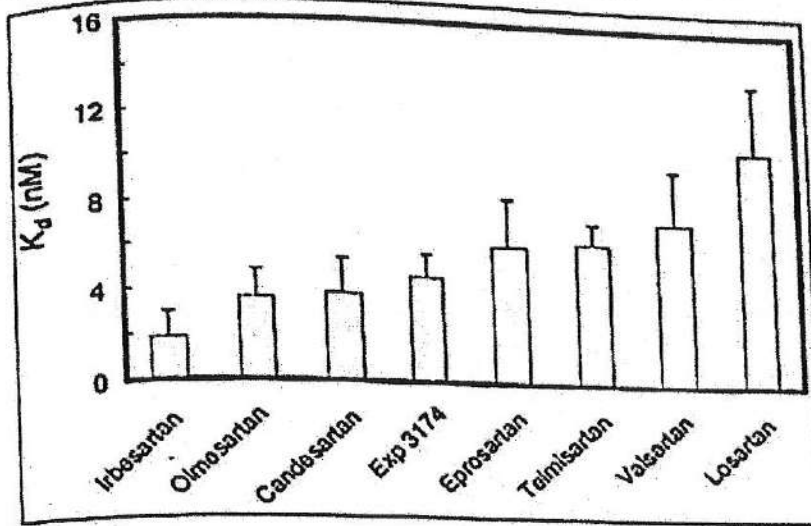
Perbandingan karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik 8 jenis ARB tampak pada tabel di bawah ini :

Tabel 3. Karakteristik farmakodinamik dan farmakokinetik ARB yang sampai saat ini tersedia

| Parameter Pening | Isartan | Valsartan | Irbesartan | Candesartan | Telmisartan | Eprosartan | Omesartan | Losartan | Metasartan atau EXP | 31374 |
|---|--|----------------|------------|-------------|-------------|----------------|------------|------------|---------------------------|-------|
| Antagonis AT1-R | Parvas | Parvas | Total | Total | Total | Total | Total | Total | Metasartan atau EXP 31374 | 31374 |
| 11-2 (jam) | 6 | 11-15 | Total | 9 | 24 | 5-9 | 11 | 11 | | |
| Bioavailabilitas (%) | 33 | 60-80 | 14-54 | 14-54 | 13-15 | 28 | 60 | 60 | | |
| ADL | 34-12 | 0-31 | 10 | 10 | 15 | 17 | 18 | 18 | | |
| Ikatan protein (%) | 95 | 90 | 99.5 | 99.5 | 98 | 99 | 99 | 99 | | |
| Eliminasi Biliary + Renal = 8 | 83-13 | 80-20 | 6-11 | 6-11 | 90-7 | 80-85 | 80-85 | 80-85 | | |
| Dosis penyesuaian Cret s. 30ml/min / Gagal hati | Tidak ada awal | Tidak ada | Tidak ada | Tidak ada | Tidak ada | Tidak ada | Tidak ada | Tidak ada | | |
| Onset penurunan tekanan darah (jam) | 2-3 | 2 | 2-4 | 2-4 | 3 | Tidak ada data | 1 minggu | 3-7 | | |
| Efek maksimum penurunan tekanan darah (jam) | 0 | 4-6 | 3-6 | 3-6 | 3-9 | 3 | 2-3 minggu | 3-7 | | |
| Dosis awal (HUN) | 90mg hari | 80mg hari | 150mg hari | 150mg hari | 150mg hari | 150mg hari | 150mg hari | 150mg hari | | |
| Dosis maksimal | 100mg hari | 160mg hari | 160mg hari | 160mg hari | 160mg hari | 160mg hari | 160mg hari | 160mg hari | | |
| Rasio T/P | 0.55-0.75 | 0.64-0.76 | 0.6 | 0.8 | 0.97 | 0.67 | 0.6-0.8 | 0.6-0.8 | | |
| Interaksi obat dan makanan | Tidak | Tidak | 150mg hari | 150mg hari | 150mg hari | 150mg hari | 150mg hari | 150mg hari | | |
| Interaksi obat | Litium, indometacin, rifampicin, fluconazole | Litium | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | | |
| CYP450 metabolisme | 2C9, 3A4 | Tidak ada data | 2C9 | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | | |
| Hemodialisis | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | Tidak | | |

Dikutip dari (1) Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers Pharmacology, Efficacy, and Safety. *pdf*. 2011; (2) Siragy HM. Angiotensin Receptor Blockers How Important Is Selectivity? *Am J Hypertens*. 2002 Nov; 15: 1006-1014. (3) Sica DA. Pharmacology and Clinical Efficacy of Angiotensin Receptor Blockers. *Am J Hypertens*. 2001 Jul; 14: 242s-247s. (4) Schmidt B, Dreveler H, Schaefer B. Therapeutic Effects of Angiotensin (AT1) Receptor Antagonists. *Pharmacol Contribution of Mechanisms Other Than AT1 Receptor Blockade*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4: 161-8. (5) Miura S, Karim SS, Sakai K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011 Mar; 12(1):1-7.

Perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik dari masing-masing ARB terletak pada afinitas, tipe ikatan reseptor, waktu paruh, rute eliminasi, bioavailabilitas dan jalur metabolisme seperti yang tercantum pada tabel di atas. Dari ketujuh ARB yang diteliti (azilsartan masih belum dibandingkan) irbesartan memiliki afinitas yang paling besar. Besarnya afinitas ini linear dengan besarnya penurunan tekanan darah yang dicapai. Perbedaan afinitas ini dipengaruhi oleh seberapa besar derajat ikatan spesifiknya terhadap AT1-R.^{9,18,19,22,24,25}



Gambar 3. Perbandingan efikasi 7 jenis ARB, termasuk EXP3174 yang merupakan metabolit aktif dari losartan. Dikutip dari (1) Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers Pharmacology, Efficacy, and Safety.pdf. 2011; (2) Siragy HM. Angiotensin Receptor Blockers: How Important Is Selectivity? Am J Hypertens. 2002 Nov;15:1006-1014. (3) Sica DA. Pharmacology and Clinical Efficacy of Angiotensin Receptor Blockers. Am J Hypertens. 2001 Jul;14:242s-247s. (4) Schmidt B, Drexler H, Schieffler B. Therapeutic Effects of Angiotensin (AT1) Receptor Antagonists Potential Contribution of Mechanisms Other Than AT1 Receptor Blockade. Am J Cardiovasc Drugs. 2004;4:361-8. (5) Miura S, Kamik SS, Saku K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2011 Mar 1;12(1):1-7.

Secara umum hampir kebanyakan ARB merupakan golongan *biphenyltetrazole moiety* (losartan, valsartan, candesartan, dan irbesartan) yang berperan secara aktif dalam menempati AT1-R. Posisi unit *biphenyltetrazole* pada masing-masing ARB ini berbeda-beda. Telmisartan dan eprosartan merupakan ARB yang tidak memiliki unit *biphenyltetrazole*. Molekul yang bekerja aktif pada masing-masing ARB berbeda. Losartan, candesartan cilextil, olmesartan medoxomil dan azilsartan medoxomil memiliki metabolit aktif sedangkan ARB yang lain tidak.^{9,18,19,22,24,25}

Telmisartan memiliki efek yang menguntungkan terhadap metabolisme glukosa karena memiliki aktifitas terhadap metabolisme glukosa yang tidak terkait dengan sistem RAA. Begitu juga dengan losartan dan irbesartan, namun memerlukan dosis yang jauh lebih tinggi. Baik telmisartan maupun losartan memiliki efek anti agregasi platelet yang tidak dimiliki oleh valsartan, candesartan ataupun EXP3174.^{9,18,19,22,24,25,26,27}

Losartan memiliki efek terhadap metabolisme purin sehingga dapat menurunkan asam urat dan progresifitas penyakit ginjal dan risiko kardiovaskular. Hipotesa yang berkembang sampai saat ini menyatakan bahwa efek pleiotropik ARB dapat menurunkan insidensi stroke pada pasien hipertensi dibandingkan obat anti hipertensi yang lain. Namun studi *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap kejadian kardiovaskular fatal, non fatal maupun stroke antara ramipril dan telmisartan. Studi *Valsartan Anti hypertensive Longterm Use Evaluation (VALUE)* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna terhadap kejadian stroke antara valsartan dan amlodipin.^{9,18,19,22,24,25,28}

EFIKASI PENURUNAN TEKANAN DARAH ARB DALAM TERAPI HIPERTENSI

ARB sebagai monoterapi dalam hipertensi

Hampir kebanyakan studi menunjukkan penurunan tekanan darah yang dicapai oleh ARB bergantung pada dosis, walaupun penurunan tekanan darah yang dicapai tidak sebesar *Calcium Channel Blockers (CCB)*. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa ARB merupakan obat anti hipertensi yang efektif untuk hipertensi sistolik dan diastolik, *isolated systolic hypertension* maupun hipertensi pada orang tua yang disertai dengan DM ataupun sindroma metabolik.^{5,9}

Kajian studi perbandingan efikasi ARB menunjukkan bahwa semua jenis ARB memiliki efek anti hipertensi yang cukup poten sebagai monoterapi, namun losartan memiliki efek menurunkan tekanan darah yang paling rendah di antara semua jenis ARB yang berada di pasaran.²⁹ Suatu kajian tentang studi perbandingan efikasi ARB terhadap penurunan tekanan darah secara prospektif dan *head to head* tampak pada tabel di bawah ini:^{5,9}

Tabel 4. Kajian studi perbandingan efikasi ARB terhadap penurunan tekanan darah

| Authors | ARBs | # Pts | Study | | | |
|-------------------|------|---------|------------------------|------------------------|--------------|--------------------|
| | | | Δ in SBP (mmHg) | Δ in DBP (mmHg) | Period (wks) | Response Rate (%) |
| Gradman, '99 | C/L | 160/169 | 1.9 | 2.1* | 8 | 64/54 |
| Hedner, '99 | V/L | 551/545 | | 0.8 | 8 | 62/55 ⁺ |
| Lacourciere, '99 | C/L | 94/93 | 5.8*** | 3.5** | 8 | 66/56 |
| Mallion, '99 | T/L | 52/50 | 4.6* | 3* | 6 | 69/52 |
| Wyeth, Inc. '99 | X/L | 102/109 | 4.3* | 3.9* | 7 | 57/23 |
| Andersson, '98 | C/L | 84/83 | 4.6 | 3.7* | 8 | 57/46 |
| Kassler-Taub, '98 | I/L | 140/138 | 5.1** | 3** | 8 | 63/56 |
| Oparil, '98 | I/L | 213/219 | | 4.1** | 12 | 78/64 |

C = candesartan; L = losartan; I = irbesartan; T = telmisartan; V = valsartan; X = lasartan. * $p < 0.05$ vs Losartan, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; ⁺ $p < 0.05$.

Dikutip dari Messerly FH, 2000

Studi *Candesartan vs Losartan Efficacy Comparison (CANDLE)* dan *Candesartan losartan assessment in multicenter program (CLAIM II)* membandingkan efikasi efek anti hipertensi antara losartan dan candesartan. Dari kedua studi tersebut didapatkan hasil candesartan maupun losartan sebagai obat tunggal dapat mencapai target tekanan darah diastolik < 90 mm Hg, namun prosentasenya lebih besar pada kelompok candesartan.¹

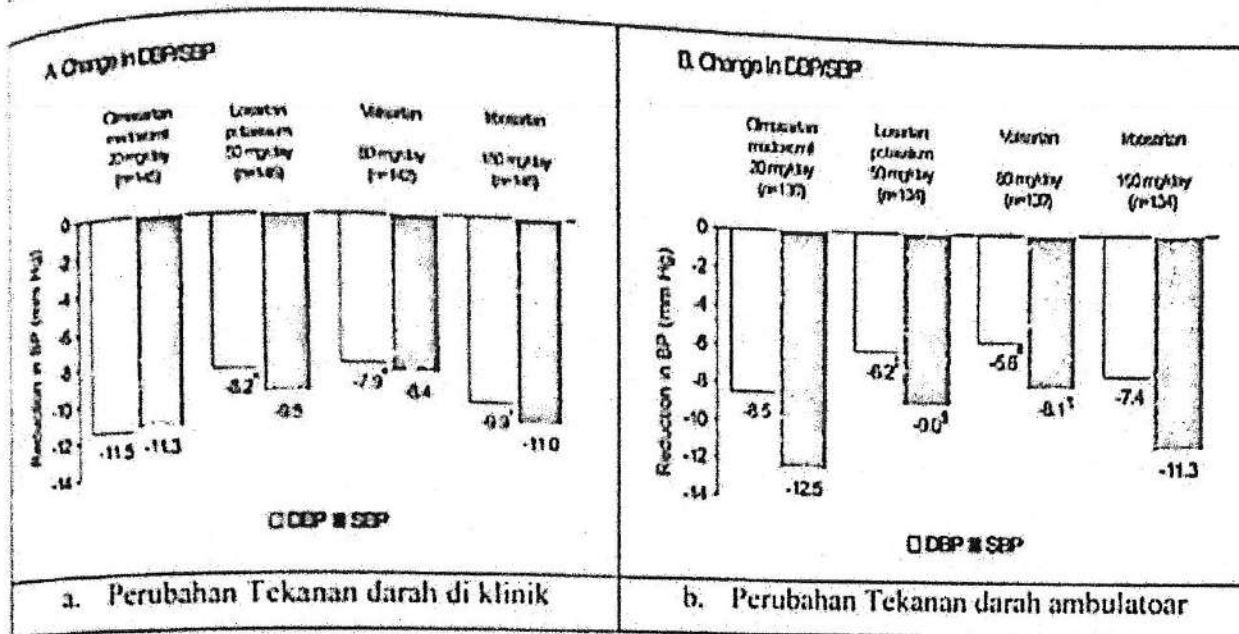
Studi perbandingan efikasi irbesartan dan enalapril sebagai monoterapi dalam hipertensi menunjukkan hasil bahwa di akhir studi baik irbesartan maupun enalapril mampu mencapai target penurunan

tekanan darah diastolik < 90 mm Hg, namun jumlah kelompok irbesartan lebih besar (66%) daripada enalapril (63%).¹

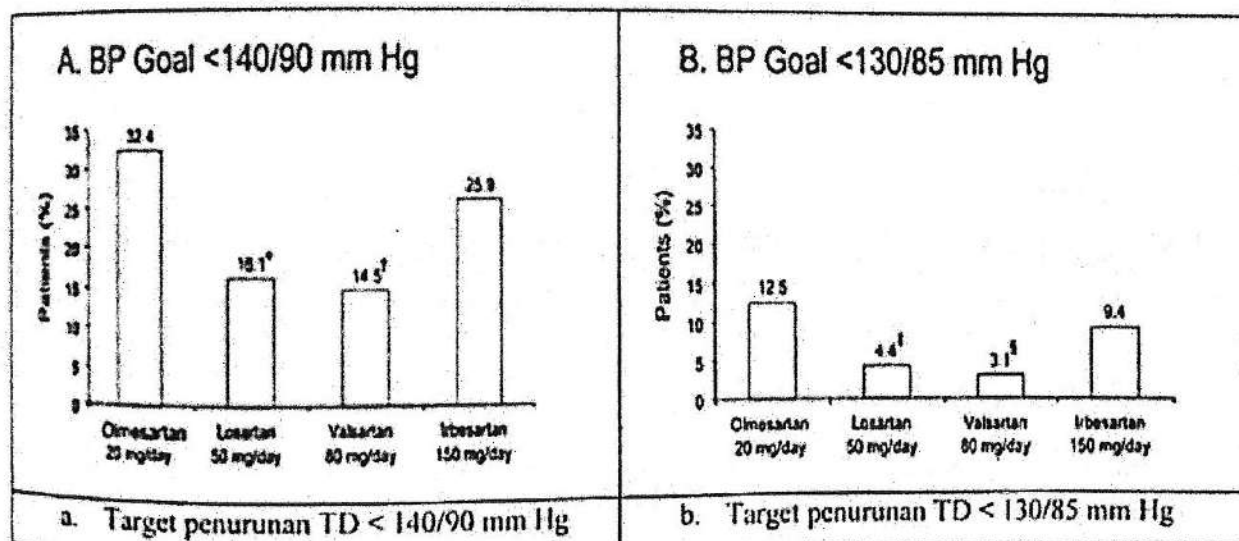
Studi klinis yang membandingkan efikasi olmesartan medoxomil (20mg/hari), amlodipine besylate (5 mg/hari) dan *plasebo* terhadap pasien hipertensi selama 8 minggu menunjukkan olmesartan medoxomil lebih superior daripada amlodipine besylate. Penurunan tekanan darah diastolik < 85 mm Hg pada kelompok olmesartan sebanyak 48% dibandingkan amlodipine besylate 34.3%, namun efikasi terhadap penurunan tekanan darah sistolik pada kedua kelompok sama.²⁹

Untuk menentukan proporsi pasien yang mendapatkan target penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik dengan ARB sebagai monoterapi, diperlukan analisis sekunder tentang efikasi masing-masing jenis ARB. Studi ini dilakukan oleh Oparil, membandingkan efek antihipertensi olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan dan lbesartan pada pasien dengan hipertensi esensial (TD baseline 157/104 mm Hg) secara *head to head, double blind* dan *multicenter*. Olmesartan medoxomil memiliki

efikasi lebih besar bermakna dalam menurunkan tekanan darah diastolik dan sistolik posisi duduk sewaktu dan ambulator di bandingkan losartan, lbesartan dan valsartan. Sebanyak 32.4% kelompok olmesartan medoxomil mencapai target penurunan tekanan darah < 140/90mm Hg, dibandingkan 16.1 % pada losartan dan 14.1% pada valsartan. Perbedaan itu bermakna secara statistik. Seperti yang tampak pada gambar di bawah:^{1,10}



Gambar 4. Efikasi ARB pada tekanan darah. Di kutip dari Oparil S, 2005



Gambar 5. Efikasi ARB terhadap target penurunan tekanan darah Dikutip dari Oparil S, 2005

Pencapaian tekanan darah < 140/90 mm Hg dan < 130/85 mm Hg secara bermakna lebih besar pada kelompok olmesartan, diikuti oleh irbesartan, losartan dan valsartan.^{5,10} Saat ini Azilsartan sudah disetujui oleh FDA dalam terapi hipertensi. Studi klinik oleh White dan kawan kawan tentang efikasi ARB azilsartan medoxomil versus olmesartan dan valsartan terhadap tekanan darah ambulator dan klinik pada pasien hipertensi stadium I dan II menunjukkan hasil bahwa azilsartan medoxomil pada dosis maksimal memiliki efikasi penurunan tekanan darah ambulator dan klinik paling besar diantara ketiganya. Tingkat keamanan dan tolerabilitas azilsartan medoxomil sama pada kelompok *plasebo* dan kedua jenis ARB lainnya.^{5,10}

ARB sebagai bagian dari terapi kombinasi dalam hipertensi

Dalam beberapa tahun terakhir ini kombinasi ARB dan obat anti hipertensi yang lain dalam satu pil sudah tersedia di pasaran. Tujuan dari terapi kombinasi ini tidak lain untuk mencapai target penurunan tekanan darah yang tidak dapat dicapai dengan satu jenis obat anti hipertensi saja. Kombinasi dua obat dengan dosis yang lebih kecil bersifat sinergis dalam mencapai target penurunan tekanan yang lebih baik dengan efek samping yang minimal dibandingkan dengan obat tunggal namun dengan dosis yang lebih besar. Keuntungan kombinasi obat anti hipertensi dalam satu pil ini dapat meningkatkan tingkat kepatuhan dan kenyamanan pasien. Di Amerika serikat tersedia 7 sampai dengan 8 jenis ARB dalam bentuk satu pil kombinasi dengan obat anti hipertensi yang lain, termasuk dengan diuretik, thiazide (HCTZ). Kombinasi ARB terbaru Azilsartan dengan diuretik, chlorthalidone (CLD) saat ini sedang di kaji ulang oleh FDA. Studi klinik yang membandingkan efikasi azilsartan/chlorthalidone dengan olmesartan/hidrochlorthiazide terhadap tekanan darah klinik dan ambulator menunjukkan bahwa kombinasi azilsartan/chlorthalidone lebih superior. Efek samping terhadap elektrolit dan metabolit oleh diuretik lebih jarang dijumpai apabila dikombinasikan dengan ARB. Insidensi edema perifer akibat amlodipine berkurang secara signifikan apabila dikombinasikan dengan ARB. Saat ini sudah tersedia 3 jenis kombinasi ARB/Amlodipine

yang beredar dipasaran, yang keempat sedang dikembangkan. Sampai saat ini belum ada data yang membandingkan efikasi kombinasi ARB/diuretik dan ARB/Amlodipin. Studi *The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)* menunjukkan bahwa terapi awal dengan dua obat anti hipertensi pada pasien hipertensi *high risk* yaitu dengan ACE-I/CCB lebih superior daripada ACE-II/diuretik dalam menurunkan risiko kejadian kardiovaskular yang fatal.^{5,9,31,32,33}

Studi *in the Triple Therapy with Olmesartan Medoxomil, Amlodipine and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients (TRINITY)* menunjukkan kombinasi ketiga obat tersebut menghasilkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih besar bermakna daripada kombinasi dua obat saja yaitu olmesartan/amlodipine, olmesartan/HCTZ, ataupun amlodipine/HCTZ. Saat ini kombinasi 3 jenis obat anti hipertensi dalam satu pil yang telah tersedia dipasaran adalah kombinasi valsartan, aliskiren dan HCTZ. Studi klinik terhadap kombinasi valsartan, aliskiren dan HCTZ pada pasien hipertensi menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik dan distolik yang lebih besar daripada kombinasi dua obat, sedangkan efek samping yang didapat tidak berbeda. Namun sampai dengan sekarang belum ada studi klinik yang mengevaluasi kombinasi 3 obat dengan atau tanpa ARB terhadap keluaran klinis kardiovaskular.^{9,34}

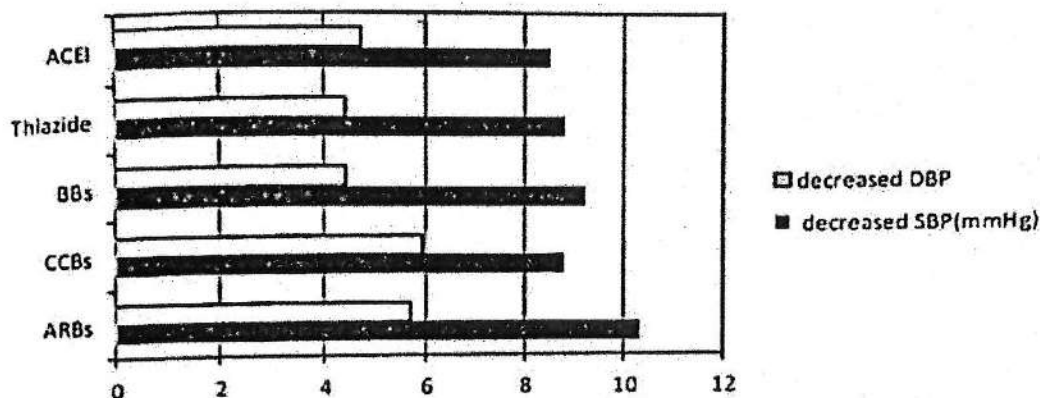
Perbandingan efikasi ARB dengan kelas obat anti hipertensi yang lain

Kajian studi yang dilakukan oleh Branlage dan Hasford tentang perbandingan efek penurunan tekanan darah diantara masing-masing kelas obat anti hipertensi menunjukkan bahwa ARB superior dalam menurunkan tekanan darah sistolik, kemudian diikuti oleh ACE-I, BBs, CCB = thiazide dan ACE-II. Seperti yang tampak pada tabel dibawah ini :³⁶

abel. 5. Nilai rerata penurunan tekanan darah selama 24 jam berdasarkan kelas dan dosis obat anti hipertensi

| Drugs | Systolic/Diastolic | Fall in blood pressure (mmHg (95%CI)) |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Thiazides | Systolic | 8.8 (8.3 to 9.4) |
| | Diastolic | 4.4 (4.0 to 4.8) |
| Beta-blockers | Systolic | 9.2 (8.6 to 9.9) |
| | Diastolic | 6.7 (6.2 to 7.1) |
| ACE Inhibitors | Systolic | 8.5 (7.9 to 9.0) |
| | Diastolic | 4.7 (4.4 to 5.0) |
| Angiotensin II receptor antagonists | Systolic | 10.3 (9.9 to 10.8) |
| Calcium channel blockers | Diastolic | 5.7 (5.4 to 6.0) |
| | Systolic | 8.8 (8.3 to 9.2) |
| | Diastolic | 5.9 (5.6 to 6.2) |

Dikutip dari Bramlage P 2009



Gambar 6. Nilai rerata penurunan tekanan darah selama 24 jam berdasarkan kelas dan dosis obat anti hipertensi. Dikutip dari Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment – a review. Cardiovasc Diabetol. 2009 Mar 27;8:18.

Tolerabilitas ARB

ARB dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh, efek samping yang sering dialami pada pemakaian ACE-I tidak dijumpai dalam ARB. Derajat tolerabilitasnya dan efek sampingnya sama dengan kelompok plasebo. Batuk kering dan angioedema yang sering dijumpai pada pemakaian ACE-I tidak dijumpai pada pemakaian ARB. Efek samping tersebut akibat dari penumpukan bradikinin.^{22,35}

Sebagai obat anti hipertensi yang dapat ditoleransi dengan baik dan relatif jarang efek sampingnya, tingkat kepatuhan dan kelanjutan konsumsi ARB ini paling tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mengkonsumsi obat anti hipertensi golongan lainnya seperti ACE-I, diuretik, beta blockers, dan calcium channel blockers (CCB). Berikut adalah tabel ringkasan efek samping obat anti hipertensi :^{22,35}

Tabel 6. Ringkasan efek samping obat anti hipertensi

| Efek samping dari kelas obat anti hipertensi | | | | | |
|--|-----|-------|----------|-----|-----|
| Efek samping | ARB | ACE-I | Diuretik | BBs | CCB |
| Nyeri kepala | - | - | - | - | + |
| Flush | - | - | - | - | + |
| Edema | - | ± | - | - | + |
| Sesak | - | - | - | + | - |
| Bradikardia/aritmia | - | - | - | + | + |
| Kelelahan | - | - | + | + | - |
| Perfusi turun | - | - | - | + | - |
| Impotensi | - | - | + | - | - |
| Gout | - | - | + | - | - |
| Batuk | - | + | - | - | - |
| Hipertensi orthostatik | - | - | + | - | - |

Dikutip dari Mazzolai dan Burnier

Studi metaanalisa yang mengkaji tentang tingkat kepatuhan dan persistensi minum obat menunjukkan bahwa tingkat persistensi ARB paling tinggi di antara kelas obat anti hipertensi yang lain. Hal ini digambarkan dalam tabel di bawah ini :¹⁶

Tabel 7. Perbandingan persistensi di antara kelas obat anti hipertensi pada beberapa studi yang berbeda

| | Duration | ARBs | ACEI | CCBs | BBs | Diuretics |
|--------------------|----------|-------|--------|---------|---------|-----------|
| Bloom [15] | 12 | 64% | 58%*** | 50% | 43% | 38% |
| Conlin [18] | 48 | 50.9% | 46.5% | 40.7%** | 34.7%** | 16.4%** |
| Hasford [36] | 12 | 51.3% | 42.0% | 43.6% | 49.7% | 34.4% |
| Degli-Esposti [23] | 12 | 41.7% | 32.2% | 26.7% | 36.9% | 25.9% |
| Erkens [37] | 12 | 62.0% | 59.7% | 34.7% | 35.0% | 33.0% |
| Veronesi [19] | 24 | 68.5% | 64.5% | 51.6%** | 44.8%** | 34.4%* |
| Hasford [17] | 12 | 26.4% | 28.2% | 25.9% | 25.8% | 21.9% |
| Patel [16] | 12 | 51.9% | 48.0% | 38.3% | 40.3% | 29.9% |

Duration is given in month. *p < 0.01; **p < 0.05; *** p < 0.007 vs. ACEI.

Dikutip dari Bramlage P 2009

Besarnya derajat persistensi ARB diakibatkan oleh minimalnya efek samping yang ditimbulkan dibandingkan dengan obat anti hipertensi yang lainnya. Hal ini digambarkan dalam tabel di bawah ini :¹⁶

Tabel 8. Efek samping obat anti hipertensi : perbandingan jumlah prosentasi pasien yang mengalami satu atau lebih efek samping.

| Drug class | No. of trials | Percent (95%CI) with symptoms (treated minus placebo) ^a | | |
|------------|---------------|--|-------------------|---------------------|
| | | 1/2 standard dose | Standard dose | Twice standard dose |
| Thiazides | 59 | 2.0 [-2.2 to 6.3] | 9.9 [6.6 to 13.2] | 17.8 [11.5 to 24.2] |
| BBs | 62 | 5.5 [0.3 to 10.7] | 7.5 [4.0 to 10.7] | 9.4 [3.6 to 15.2] |
| ACEI | 96 | 3.9 [-3.7 to 11.6] | 3.9 [-0.5 to 8.3] | 3.9 [-0.2 to 8.0] |
| ARBs | 44 | -1.8 [-10.2 to 6.5] | 0 [-5.4 to 5.4] | 1.9 [-5.6 to 9.3] |
| CCBs | 96 | 1.6 [-3.5 to 6.7] | 8.3 [4.8 to 11.8] | 14.9 [9.8 to 20.1] |

ACE = angiotensin converting enzyme. ^aCalculated as difference between treated and placebo groups in proportion of participants who develop one or more symptoms, excluding headaches, which were significantly less common in people receiving treatment. ^bCommonest symptoms: thiazides—dizziness, impotence, nausea, muscle cramp; Beta-blockers—cold extremities, fatigue, nausea; ACE inhibitors—cough; calcium channel blockers—flushing, ankle oedema, dizziness.

Dikutip dari Bramlage P 2009

ARB DAN BIOMARKER YANG TERKAIT TERHADAP KELUARAN KLINIS KARDIOVASKULAR

Proteinuria

Adanya kaitan yang kuat antara jumlah protein yang dikeluarkan oleh ginjal terhadap kejadian kardiovaskular. Independen terhadap tekanan darah, albuminuria menjadi prediktor yang kuat terhadap progresifitas dari injuri renal sampai dengan penyakit ginjal kronik tahap lanjut pada pasien hipertensi dan diabetes. ARB dan RAS blockers merupakan satu golongan anti hipertensi yang paling efektif dalam mencegah terjadinya dan progresifitas proteinuria pada pasien hipertensi dan diabetes selain dari efek penurunan tekanan darahnya sendiri. Pada pasien hipertensi dengan nefropati diabetikum, losartan dan irbesartan lebih superior daripada amlodipin dalam mencegah progresifitas kerusakan ginjal dan kemialian karena kejadian kardiovaskular. Namun hanya beberapa studi yang membandingkan efektifitas ARB dalam menurunkan dan mencegah proteinuria secara head to head pada pasien hipertensi dengan nefropati diabetikum. Studi yang membandingkan losartan dan telmisartan terhadap Urinary Protein Creatine Ratio (UACR) pada pasien hipertensi menunjukkan bahwa telmisartan lebih superior dalam mencegah progresifitas proteinuria. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya perbedaan struktur kimia sehingga telmisartan bersifat lebih lipofilik dan memiliki durasi kerja yang lebih panjang.^{9,17}

Hipertrofi ventrikel kiri

Hipertrofi ventrikel kiri merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian kardiovaskular, kejadiannya meningkat seiring dengan pertambahan usia, obesitas dan peningkatan tekanan darah. Prevalensi hipertrofi ventrikel kiri berkorelasi dengan regulasi tekanan darah dan regresi oleh karena obat-obatan. Pada pasien hipertensi tanpa komplikasi yang tidak pernah mendapatkan terapi, prevalensi hipertrofi ventrikel kiri cukup tinggi yaitu 15 - 30%. Pada pasien hipertensi dengan sindroma metabolik dan DM, prevalensi hipertrofi ventrikel kiri lebih tinggi. Regresi hipertrofi ventrikel kiri dengan obat anti hipertensi berkaitan kuat dengan perubahan tekanan darah ambulator. Studi meta analisa tentang anti hipertensi terhadap regresi hipertrofi ventrikel kiri menunjukkan bahwa ARB, ACE-I dan CCB lebih efektif daripada BBs. Independen dari penurunan tekanan darah yang dicapai, ARB menghambat terjadinya proliferasi fibroblast pada otot jantung melalui hambatan AT1-R. Fakta ini dibuktikan oleh studi Dahlos yang mengkap 60 trial ekokardiografi yang mengevaluasi pengaruh ARB terhadap regresi hipertrofi ventrikel kiri. Berikut adalah tabel studi ARB terhadap regresi hipertrofi ventrikel kiri pada pasien hipertensi.¹⁸

Tabel 9. Studi RCT perbandingan efek ARB terhadap massa ventrikel kiri pada pasien Hipertensi

| Author reference | Drugs | Study population (number) | Duration (months) | LV mass decrease (g/m ²) |
|----------------------|-------------|---------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Malmqvist et al 2000 | Irbesartan | 114 | 11 | -26 |
| | Atenolol | | | -14 |
| Dahlof et al 2001 | Losartan | 225 | 9 | -6.5 |
| | Atenolol | | | -3.7 |
| Cuspidi et al 2002 | Candesartan | 196 | 10 | -15.0 |
| | Enalapril | | | -13.1 |
| Schneider et al 2004 | Irbesartan | 240 | 18 | -8.4 |
| | Atenolol | | | -3.3 |
| Yasunary et al 2004 | Valsartan | 104 | 8 | -16.0 |
| | Amlodipine | | | -1.2 |
| Devereux et al 2004 | Losartan | 960 | 60 | -21.7 |
| | Atenolol | | | -17.7 |

di kutip dari Cuspidi 2008

Dari keenam studi klinik tersebut dapat disimpulkan bahwa ARB lebih superior daripada betabloker, dan CCB dalam regresi hipertrofi ventrikel kiri.³⁸

Perkembangan Diabetes Mellitus Onset Baru

ARB dan ACE-I pada beberapa studi klinik menurunkan insidensi DM onset baru dibandingkan dengan jenis obat anti hipertensi yang lain. Hal ini didukung oleh analisis *post hoc* dari studi VALUE, TRANSCEND dan ONTARGET. Pada studi VALUE, insidensi DM onset baru 23% lebih rendah pada kelompok valsartan daripada amlodipin. Kombinasi telmisartan dan ramipril pada studi ONTARGET menurunkan insidensi DM onset baru lebih rendah daripada kelompok ramipril dan telmisartan. Namun pada studi TRANSCEND lebih rendahnya insidensi DM onset baru oleh telmisartan tidak signifikan dibandingkan plasebo.⁽³⁹⁾

Central Aortic Pressure atau Arterial Stiffness

Derajat *arterial stiffness* berkorelasi dengan risiko penyakit kardiovaskular dan merupakan prediktor kuat terhadap morbiditas dan mortalitas penyakit

kardiovaskular. Penurunan derajat *arterial stiffness* dapat meningkatkan derajat survival pada pasien dengan hipertensi. Telah dilaporkan oleh beberapa studi bahwa ARB pada pasien hipertensi dapat mengurangi Indeks *arterial stiffness* melalui pengukuran *central aortic pressure* dan *pulse wave velocity (PWV)* jauh lebih besar daripada *brachial artery cuff pressure*. Penurunan indeks *arterial stiffness* tersebut independen terhadap efek penurunan tekanan darah yang dicapai.⁴⁰

Inhibisi sistem RAA berkaitan dengan penurunan risiko kardiovaskular. Hipotesa yang berkembang sampai saat ini bahwa inhibisi sistem RAA, independen dari penurunan tekanan darah memiliki efek proteksi terhadap vaskular. Studi *The Transcend Arterial Stiffness Substudy (TRANS)* mengevaluasi pengaruh ARB, yaitu telmisartan terhadap derajat *arterial stiffness* pada sub populasi studi *the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant (TRANSCEND)*. Hasil studi TRANS menunjukkan bahwa telmisartan menurunkan derajat *arterial stiffness* pada pasien hipertensi risiko tinggi. Kombinasi ARB dan CCB lebih efektif dalam menurunkan PMV daripada kombinasi ARB dengan diuretik.⁴¹

Pencegahan berkembangnya Hipertensi

Studi *The Trial of Preventing Hypertension (TROPHY)* adalah studi yang dilakukan untuk menguji hipotesa bahwa terapi anti hipertensi yang diberikan pada pasien prehipertensi muda dapat mencegah dan memperlambat terjadinya hipertensi. Studi ini menunjukkan adanya penurunan prevalensi hipertensi yang bermakna pada kelompok candesartan selama 2 tahun dibandingkan kelompok plasebo.⁹

Biomarker inflamasi vaskular

Angiotensin II merupakan enzim proinflamasi yang menstimulasi pembentukan *reactive oxygen species (ROS)*, meningkatkan regulasi mediator inflamasi seperti transkripsi faktor NF- κ B dan meningkatkan pembentukan *chemokines*, *C-reactive protein (CRP)*, adhesi molekul dan aktivasi limfosit T yang berujung pada peningkatan tekanan darah dan aterosklerosis.⁹

Peningkatan biomarker inflamasi yaitu *CRP* dijumpai pada pasien dengan hipertensi, obesitas, dan diabetes. *CRP* merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian kardiovaskular. Dalam hal ini *ARB* dan *RAS Blockers* yang lainnya seharusnya merupakan obat yang ideal yang dapat menghambat proses inflamasi oleh karena angiotensin II. Namun studi yang membandingkan *ARB* terhadap pengukuran biomarker inflamasi yaitu *High sensitive (HS)-CRP*, *TNF α* , *IL-6*, *monocyte chemoattractant protein 1* dan molekul adhesi masih menunjukkan hasil yang inkonsisten. Beberapa studi menunjukkan valsartan dapat menurunkan *HS-CRP* lebih besar daripada amlodipine maupun valsartan/HCTZ.⁹

Dimensia

Infark pada pembuluh darah besar maupun kecil lebih sering terjadi pada pasien hipertensi daripada kelompok normotensi. Infark sub klinik yang mengenai area "white matter" dianggap sebagai penyebab terjadinya gangguan kognitif. Studi *The Study on Cognition and Prognosis in The Elderly (SCOPE)* menunjukkan bahwa candesartan lebih efektif daripada terapi konvensional dalam mencegah penurunan kognitif pada pasien hipertensi usia lanjut (70 – 89 tahun). Pada kelompok candesartan terjadi penurunan

yang lebih signifikan terhadap kejadian stroke fatal dan non fatal yaitu 23.6%.^{9,41}

ARB DAN CARDIOVASCULAR AND RENAL CLINICAL OUTCOME TRIAL PADA HIPERTENSI

Losartan

Losartan adalah jenis *ARB* yang pertama kali ditemukan, sejak tahun 2009 sediaan generiknya telah beredar di pasaran. Losartan digunakan sebagai lini pertama terapi hipertensi pada pasien usia di bawah 55 tahun yang tidak tahan dengan efek samping *ACE-I*. Efek penurunan tekanan darah maksimal di capai dalam waktu 3 sampai dengan 6 minggu setelah dosis pertama.^{18,21}

Losartan sangat selektif dalam menghambat *AT1-R*. 10000 kali lipatnya dari *AT2-R*. Pemberian losartan menyebabkan penurunan tahanan perifer total (*afterload*) dan *cardiac venous return (preload)* serta menghambat stimulasi pelepasan aldosterone. Akibat pemberian losartan aktifitas renin plasma meningkat sebagai mekanisme umpan balik negatif terhadap angiotensin II. Losartan bersifat urikosuria dan menyebabkan hiperkalemia.^{18,21}

Losartan diabsorpsi dengan baik oleh lambung dan melewati metabolisme pertama menghasilkan *5-carboxylic acid metabolit* yaitu *EXP3174*. Metabolit ini bekerja sebagai *non competitive antagonist* pada *AT1-R*, dan memberikan kontribusi efek kerja losartan. Metabolit ini bertahan lama 6 sampai dengan 8 jam setelah pemberian oral. *EXP3174* ini lebih efektif 10 – 40 kali lipat daripada losartan dalam menghambat reseptor *AT1-R*. Losartan dimetabolisme secara primer oleh *cytochrome P450 isoenzymes CYP2C9* dan *CYP3A4*. Kadar puncak plasma losartan dan *EXP3174* tercapai dalam satu jam dan 3 sampai dengan 4 jam setelah pemberian oral. Baik losartan maupun *EXP3174* 98% terikat dengan protein plasma.^{18,21}

Studi *Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE)*, yaitu studi yang bertujuan untuk mengevaluasi efek losartan pada morbiditas dan mortalitas pasien dengan *isolated systolic hypertension* dan hipertrofi ventrikel kiri menunjukkan bahwa losartan lebih superior daripada atenolol terhadap risiko infark miokard dan stroke pada terapi hipertensi.^{18,21,29}

Losartan memiliki efek proteksi terhadap fungsi ginjal, mengurangi dan mencegah terjadinya proteinuria. Studi *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study* (RENAAL) menunjukkan bahwa losartan mampu menurunkan risiko terjadinya gagal ginjal kronik tahap lanjut, kematian karena kejadian kardiovaskular dan menurunkan penurunan fungsi ginjal serta proteinuria secara signifikan dibandingkan kelompok plasebo.^{10,19,21,22}

Valsartan

Valsartan merupakan *ARB* golongan *biphenyltetrazole moiety* dengan afinitas pada *AT1-R* jauh lebih besar daripada *AT2-R* yaitu 30.000 kali lipatnya. Hambatan pada *AT1-R* membawa konsekuensi peningkatan kadar angiotensin II beberapa kali lipatnya sehingga meningkatkan stimulasi *AT2-R*. Stimulasi *AT2-R* saat ini diketahui memberikan implikasi klinik yang menguntungkan yaitu vasodilatasi, inhibisi biosintesis renin dan angiotensin II, inhibisi inflamasi dan meningkatkan natriuresis. Studi yang dilakukan oleh Brassard bahwa blockade *AT1-R* pada hipertensi dapat menurunkan remodeling vaskular, efek sebaliknya terjadi apabila dilakukan blockade pada *AT2-R*.^{9,20}

Studi *The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)* mengevaluasi pengaruh valsartan dan amlodipin terhadap kejadian kardiovaskular pada pasien dengan hipertensi risiko tinggi. Studi tersebut menunjukkan bahwa dalam 1 bulan dan di akhir masa penelitian penurunan tekanan darah pada kelompok amlodipin lebih besar daripada valsartan dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan

terhadap waktu timbulnya *primary end point* dari kejadian kardiovaskular. Namun terdapat perbedaan yang bermakna terhadap *secondary end point*, yaitu kejadian infark miokard fatal dan non fatal pada kelompok valsartan lebih besar (4.8% vs 4.1% *P* value 0.02), namun terjadinya DM onset baru, fibrilasi atrial onset baru, fibrilasi atrial persisten pada kelompok valsartan lebih kecil daripada amlodipin. Sedangkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, gagal jantung dan stroke pada kedua kelompok hampir sama.⁹

Eprosartan

Eprosartan merupakan satu-satunya *AT1-R inhibitor* yang secara struktur jauh berbeda dari losartan yaitu *nonbiphenyltetrazole moiety*. Struktur inilah yang dapat menjelaskan eprosartan memiliki kemampuan mempengaruhi aktifitas saraf simpatis pada hewan coba. Studi klinik terhadap populasi hipertensi afro-amerika, eprosartan lebih superior daripada enalapril dalam mencapai target penurunan tekanan darah.^{30,42,43}

Studi terhadap hewan coba oleh Ohlstein dan kawan-kawan menunjukkan adanya inhibisi eprosartan terhadap respon tekanan darah akibat induksi rangsangan saraf simpatis korda spinalis. Pada dosis yang ekuivalen losartan, valsartan, dan irbesartan memiliki efek yang jauh lebih kecil dalam inhibisi respon tekanan darah akibat rangsangan saraf simpatis korda spinalis. Hal inilah yang menjelaskan bagaimana eprosartan dapat menurunkan tekanan darah sistolik yang lebih besar dibandingkan *ARB* yang lain, yaitu melalui inhibisi sistem saraf simpatis. Seperti yang tampak pada skema gambar di bawah ini.^{30,42,43}

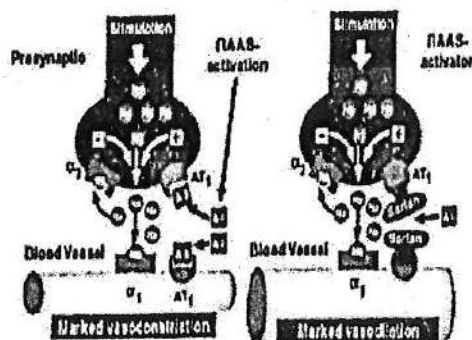


FIG. 1. Sympathetic nervous system (sympathetic nerves) inhibition of angiotensin II (Ang II) combined presynaptic nerve release by AT₁ receptor blockade

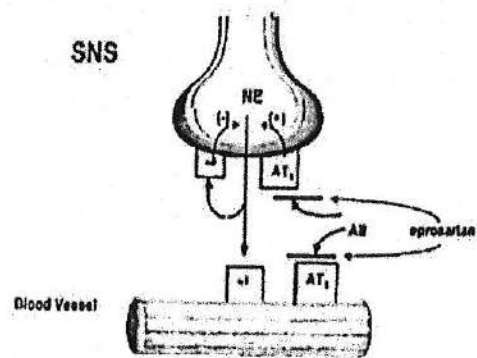


FIG. 2. Eprosartan mechanism of action

Gambar 7. Hambatan Eprosartan terhadap sistem saraf simpatis. Di kutip dari Sica D, 2001

Studi klinik oleh Arzenziano di Italia terhadap pasien hipertensi usia tua (*Eprosartan multinational study group*) menunjukkan eprosartan sama efektif dan amannya dalam terapi hipertensi dibandingkan enalapril, namun memiliki keuntungan yaitu risiko terjadinya batuk lebih kecil. Hal yang sama juga didapatkan oleh studi yang dilakukan oleh Gavras, bahwa eprosartan ditoleransi jauh lebih baik daripada enalapril, baik enalapril maupun eprosartan secara signifikan meningkatkan aktivitas renin plasma dan kadar Angiotensin II meningkat pada kelompok eprosartan. Studi yang membandingkan efikasi dan keamanan eprosartan dan enalapril pada hipertensi berat oleh Sega R menunjukkan bahwa eprosartan menurunkan tekanan darah sistolik saat duduk dan berdiri lebih besar dan signifikan daripada enalapril.^{44, 45, 46, 47, 48}

Irbesartan

Irbesartan pertamakali dikembangkan oleh Sanofi. Irbesartan dapat diabsorpsi dengan cepat dan lengkap dengan bioavailabilitasnya mencapai 60 – 80%. Waktu paruh irbesartan cukup panjang mencapai 11 – 15 jam. Konsentrasi plasma tertinggi dicapai dalam 1,5 – 2 jam setelah pemberian oral. Konsentrasi *steady state* dapat tercapai pada hari ketiga setelah pemberian oral. Sebagian besar irbesartan dieliminasi oleh liver, sisanya oleh ginjal. Metabolit yang dihasilkan oleh irbesartan tidak memiliki potensi yang cukup kuat dalam menghambat AT1-R. Ikatannya terhadap protein plasma sangat kuat sekitar 90%, menyebabkan obat ini tidak hilang dalam hemodialisis.^{9, 23, 25}

Irbesartan memiliki efek proteksi ginjal terhadap pasien hipertensi dengan nefropati diabetik. Fakta ini didukung oleh dua studi klinik yang besar yaitu *IDNT (Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial)* dan *IRMA 2 (Irbesartan Microalbuminuria type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients)*. Studi *IDNT* membandingkan antara irbesartan, amlodipin dan plasebo terhadap kejadian kardiovaskular dan fungsi ginjal. Studi tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan terhadap kejadian kardiovaskular fatal maupun non fatal di antara ketiga kelompok tersebut, namun secara signifikan irbesartan memiliki efek renoprotektif yang jauh lebih besar dibandingkan kelompok amlodipin dan plasebo. Studi *IRMA 2* menunjukkan irbesartan 300 mg/hari selama

minimal 3 bulan mampu menurunkan progresifitas proteinuria pada pasien hipertensi disertai nefropati diabetik.^{9, 23, 25}

Candesartan

Candesartan cilexetil merupakan *prodrug* dari candesartan, bekerja secara selektif dan non kompetitif terhadap AT1-R sehingga efek kaskade angiotensin II dapat dihambat. Bioavailabilitasnya cukup rendah sekitar 40%, karena tidak dapat diabsorpsi secara komplut dengan pemberian oral, namun ikatan dengan protein plasmanya sangat tinggi yaitu 99%. Fungsi ginjal sangat berpengaruh terhadap candesartan, sebaliknya gangguan fungsi hati tidak terlalu bermakna terhadap farmakokinetiknya. Efek anti hipertensi didapatkan pada dosis 4-16 mg/hari. Dominiak dan Hauser menemukan efek penurunan tekanan darah sistolik saat duduk yang setara yaitu 8 – 10 mm Hg pada masing-masing ARB yaitu losartan 100mg = valsartan 160mg = irbesartan 150mg = telmisartan 40 mg = olmesartan 20 mg = candesartan 16 mg = eprosartan 800 mg.^{9, 23, 25, 49}

Pada pasien hipertensi, candesartan secara signifikan menurunkan kadar aldosteron dalam plasma, namun tidak berefek terhadap kadar katekolamin. Candesartan secara signifikan menurunkan tekanan darah diastolik, sistolik dan *mean arterial pressure (MAP)*, tahanan sistemik dan pembuluh darah lengan atas, namun tidak berefek terhadap *cardiac output (CO)*, *heart rate (HR)* dan *stroke volume (SV)*. Candesartan juga menurunkan disfungsi endotel dengan meningkatkan pelepasan *nitric oxide (NO)* dan menghambat efek vasokonstriktor *endhotelin endogen-1*.^{9, 23, 25, 49}

Studi *Candesartan cilexetil in Hypertension Ambulatoar Measurement of Blood Pressure (CHAMP)* menunjukkan bahwa candesartan cilexetil 8 mg/hari dapat menurunkan *ambulatory pulse pressure* secara bermakna daripada losartan 50 mg/hari dengan efek yang lebih menetap.⁴⁹

Efek kardiovaskular lainnya tampak pada beberapa studi klinik. Candesartan selain menurunkan tekanan darah juga menurunkan *left ventricular mass index (LVMI)* yang bermakna, hal ini kuat sekali disebabkan oleh hambatan terhadap proliferasi fibromiosit. Hal yang sama ditunjukkan oleh studi

Candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH), bahwa candesartan 8-16 mg/hari menurunkan LVMI sama halnya dengan pemberian enalapril 10-20 mg/hari baik dengan atau tanpa diuretik. Candesartan 16mg/hari selama 6 minggu pada pasien hipertensi primer mampu menurunkan resistensi vaskular renal, meningkatkan renal plasma flow (RPF) walaupun MAP menurun.⁴⁹

Studi *Change from ACE-Inhibitor, Ca-antagonist or α -Blocker to candesartan cilexetil : better efficacy and Tolerance (SWITCH)* pada pasien hipertensi ambulator yang tidak dapat terkontrol secara adekuat oleh ACE-I, CCB dan BBs maupun yang tidak tahan dengan efek samping ketiganya, menunjukkan bahwa perubahan monoterapi dengan candesartan 8-16 mg terbukti aman dan efektif.⁴⁹

Studi *antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan (CLAIM)* yang membandingkan antara candesartan dan losartan menunjukkan bahwa candesartan cilexetil 16 mg/hari dapat menurunkan tekanan darah lebih bermakna daripada losartan 50 mg. Hasil yang sama juga didapatkan pada dosis maksimal, yaitu candesartan 32 mg vs losartan 100 mg. Kombinasi candesartan 16 mg dengan hydrochlorothiazide 12.5 mg/hari menurunkan tekanan darah diastolik saat duduk secara signifikan daripada candesartan 16mg/hari saja.⁴⁹

Studi *Swedish Antihypertensive treatment and Lipid profile in north of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE)* menunjukkan bahwa profil metabolik (Trigleserida dan HDL) pasien hipertensi primer yang mendapatkan candesartan jauh lebih baik daripada kelompok pasien yang mendapatkan HCT dosis rendah ataupun HCT kombinasi dengan atenolol.^{49,50}

Studi *in the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM)* menunjukkan candesartan cilexetil 16 mg/hari sama efektifnya dengan lisinopril 20 mg/hari dalam menurunkan tekanan darah dan microalbuminuria pada pasien hipertensi dengan DM. Kombinasi keduanya lebih efektif daripada monoterapi dan masih ditoleransi dengan baik oleh pasien. Pada beberapa studi klinik lainnya diketahui bahwa candesartan memiliki efek pleiotropik dan menghambat disfungsi endotel.^{49,50}

Studi *the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* yang membandingkan candesartan cilexetil 16mg/hari dengan obat anti

hipertensi yang lain pada orang tua menunjukkan candesartan secara signifikan mampu menurunkan non-fatal stroke 27.8% dan tekanan darah dari 21.1/10.8 vs 18.5/9.2 mm Hg. Fungsi kognitif secara signifikan baik pada kelompok candesartan cilexetil, hal ini berkorelasi kuat dengan regulasi tekanan darah yang baik.^{49,50}

Telmisartan

Telmisartan merupakan ARB generasi baru, merupakan *non peptide antagonist selective AT1-R*. Telmisartan merupakan ARB yang memiliki waktu paruh yang paling panjang yaitu 24 jam dan volume distribusi yang paling besar. Sifat lipofiliknya paling tinggi di antara semua jenis ARB sehingga meningkatkan penetrasi ke jaringan, intraselular dan bioavailabilitasnya. Karena sangat lipofilik, efek proteksi terhadap vaskular jauh lebih baik daripada losartan. Konsentrasi *steady state* dicapai dalam 7 hari. Ikatan dengan protein plasmanya tinggi sekitar 99%.^{9,27}

Keistimewaan lainnya terletak pada peranannya dalam memodulasi secara spesifik pada *peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ)*, yang merupakan regulator sentral insulin dan metabolisme glukosa. Telmisartan memiliki aksi ganda dalam proteksi terhadap kerusakan ginjal dan vaskular yang disebabkan oleh diabetes dan penyakit kardiovaskular lainnya.^{49,15}

Efikasi telmisartan sebagai monoterapi telah banyak diteliti dengan menggunakan *ambulatory blood pressure measurement (ABPM)*. Hipotesanya adalah waktu paruh telmisartan yang panjang yaitu 24 jam menjadikan obat ini efektif diberikan sekali dosis sehari. Suatu studi *double blind, prospektif, randomized open label blinded endpoint (PROBE)* dilakukan untuk mengetahui lamanya aksi dari telmisartan. Studi yang membandingkan telmisartan 40-120 mg vs amlodipine 5-10 mg pada pasien dengan hipertensi ringan sampai dengan sedang selama 12 minggu menunjukkan bahwa keduanya dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik klinik dan ambulator yang sama. Namun telmisartan yang dikonsumsi pagi hari dapat menurunkan tekanan darah diastolik saat tidur malam hari dan 4 jam interval setelah minum. Dibandingkan dengan ramipril 10 mg, telmisartan 80 mg lebih superior dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik 6 jam setelah minum obat selama 14 minggu

dalam studi *the Prospective Randomized Investigation of the Safety and efficacy of micardis versus ramipril using ABPM (PRISMA)*. Hasil yang sama juga didapati dalam studi klinik telmisartan 40 – 80 mg versus losartan 50 mg pada subyek hipertensi di Jepang. Studi Probe yang lainnya yang membandingkan telmisartan 80 mg versus valsartan 80 mg selama 8 minggu menunjukkan hasil bahwa telmisartan secara signifikan menurunkan tekanan darah diastolic yang lebih besar. Studi *The Micardis @ Community Ambulatory Monitoring Trial (MICCAT)* menunjukkan kombinasi telmisartan dengan HCTZ dosis rendah menghasilkan penurunan tekanan darah yang signifikan lebih besar pada siang maupun malam hari. Penurunan tekanan darah sistolik > 10 mm Hg dan diastolik > 5 mm Hg berkaitan dengan penurunan insidensi kematian karena stroke sebanyak 40% dan 30% karena *ischemic heart disease* dan sebab vaskular yang lain.²⁷

Pengaruh proteksi kardiovaskular dari telmisartan terhadap *primary composite outcome* yaitu kematian karena even kardiovaskular, infark miokard, stroke dan hospitalisasi karena gagal jantung di teliti dalam studi *The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with ramipril global endpoint trial (ONTARGET)*. Studi tersebut membandingkan telmisartan, ramipril dan kombinasi telmisartan/ramipril pada pasien dengan penyakit vaskular atau dengan risiko tinggi diabetes melitus. Hasilnya kedua kelompok secara signifikan sama dalam menurunkan kematian karena kejadian kardiovaskular, infark miokard maupun stroke. Penurunan tekanan darah lebih besar pada kelompok telmisartan ataupun kombinasi telmisartan dan ramipril daripada kelompok ramipril. Namun kombinasi kedua obat berkaitan dengan peningkatan efek samping dan tidak menambah manfaat secara bermakna. Kombinasi kedua obat mampu menurunkan proteinuria jauh lebih besar namun juga diikuti oleh gangguan fungsi ginjal yang lebih banyak.⁹

Studi *the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subject with Cardiovascular Disease (TRANSCEND)* membandingkan telmisartan dan plasebo pada 5926 pasien dengan penyakit kardiovaskular dan risiko tinggi diabetes yang intoleran terhadap ACE-I dan tanpa gagal jantung. Keluaran klinis primer yang diteliti adalah kematian karena even kardiovaskular, infark miokard, stroke dan hospitalisasi karena gagal jantung. Keluaran klinis sekunder yang

dievaluasi adalah *composite end point* dari kematian karena kardiovaskular, infark miokard dan stroke. Hasilnya tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok telmisartan dan plasebo terhadap penurunan keluaran klinis primer, namun kelompok telmisartan mengalami reduksi 13% terhadap Keluaran klinis sekunder.^{9,27}

Olmesartan Medoxomil

Olmesartan medoxomil termasuk ARB golongan baru *biphenyltetrazole moiety*. Sama halnya dengan losartan, olmesartan medoxomil merupakan *prodrug* yang memiliki metabolit aktif yaitu olmesartan (RNH-6270) yang bekerja spesifik menghambat AT1-R secara non kompetitif pada otot polos vaskular. Berbeda dengan ACE-I, olmesartan seperti halnya ARB yang lain tidak menghambat sintesis angiotensin II sehingga tidak menyebabkan *negative feedback* sekresi renin. Kadar puncak plasma dicapai dalam waktu 1 sampai dengan 2 jam, tidak dipengaruhi oleh makanan. Ikatan terhadap protein plasma sangat tinggi, yaitu 99%. Diperlukan waktu sampai dengan 5 hari untuk mencapai kadar "*steady state*". Tingkat keamanan dan tolerabilitasnya telah diuji pada banyak studi klinik. Insiden efek samping yang tidak diinginkan dibandingkan kelompok plasebo tidak berbeda. Efek samping yang paling sering dijumpai adalah "*dizziness*". Efek batuk kering dan angioedema jarang sekali dijumpai pada pemakaian ARB.^{23,24}

Setidaknya terdapat tujuh studi klinik dilakukan untuk menilai efikasi olmesartan pada pasien hipertensi esensial. Studi *The Van Meighem* membandingkan efikasi olmesartan medoxomil dan atenolol terhadap tekanan darah sistolik dan diastolik pada 326 pasien hipertensi esensial. Hasilnya, penurunan tekanan darah sistolik oleh olmesartan medoxomil lebih besar yaitu -20.7±1.0 vs atenolol -17.2±1.0. sedangkan penurunan tekanan darah diastolik yang dicapai dua kelompok hampir sama yaitu -14.0±0.6 pada olmesartan medoxomil vs -14.3±1.0 pada atenolol. Hasil yang sama juga didapatkan pada studi Puchler, yang membandingkan olmesartan medoxomil/hctz dengan atenolol/hctz pada pasien hipertensi moderat (tekanan darah diastolik 100 – 125 mm Hg saat duduk). Studi William membandingkan efikasi olmesartan medoxomil 5 mg dengan captopril 25 mg sehari dua kali selama 12 minggu pada pasien dengan hipertensi sedang.

Hasilnya, penurunan tekanan darah diastolik maupun sistolik yang dicapai oleh olmesartan medoxomil lebih besar daripada oleh captopril. Studi yang membandingkan efikasi olmesartan medoxomil dengan golongan ARB lainnya yaitu studi Ball dan studi Oparil menunjukkan efikasi olmesartan medoxomil lebih besar daripada losartan, lirasartan dan valsartan.^{31,34,37}

Azilsartan Medoxomil

Azilsartan medoxomil merupakan generasi terbaru dari ARB, saat ini direkomendasikan sebagai obat anti hipertensi yang efektif. Prodrug azilsartan secara cepat dihidrolisis menjadi azilsartan yang aktif, merupakan ARB yang memiliki potensi dan selektivitas yang tinggi. Berdasarkan sifat farmakologinya dosis 40 – 80 mg/hari memberikan efek terapi yang cukup adekuat terhadap hipertensi.^{31,34}

Pada hewan coba tikus yang mengalami hipertensi spontan dan anjing dengan hipertensi renal, azilsartan memiliki efek anti hipertensi yang jauh lebih lama dan poten dibandingkan dengan olmesartan. Durabilitas dan efek anti hipertensi yang persisten ini mampu mengurangi variasi peningkatan tekanan darah sehari-hari. Tentunya hal ini memberikan efek protektif kardiovaskular yang sangat signifikan.^{31,34}

Saat ini sudah ada studi klinik yang membandingkan azilsartan dengan golongan ARB yang lainnya dengan *Ambulatory Blood Pressure Measurement* (ABPM) yaitu studi yang dilakukan oleh White et al dan Sica et al. Hasil dari dua studi tersebut menunjukkan bahwa azilsartan medoxomil pada dosis 80 mg/hari selama 6 minggu pada pasien hipertensi stadium I dan II memiliki efikasi yang lebih baik dalam menurunkan tekanan darah sistolik rerata harian dibandingkan dengan kelompok plasebo, valsartan dan olmesartan. Pada dosis 40 mg azilsartan mampu menurunkan tekanan darah sistolik yang lebih besar daripada olmesartan dan valsartan yang diberikan pada dosis maksimal.^{31,36,37}

Studi pada hewan coba, azilsartan menunjukkan efek memperbaiki sensitivitas insulin pada tikus yang mengalami hipertensi. Dibandingkan dengan candesartan, azilsartan lebih efektif dalam menurunkan konsentrasi glukosa darah dan fatty acid pada tikus yang normotensive.^{31,36,37}

Pada proses aterosklerosis azilsartan mampu meningkatkan adipogenesis dan menginduksi ekspresi adipokine (leptin, adiponin dan adiponectin), meningkatkan ekspresi PPAR- α dan β lebih besar daripada valsartan. Azilsartan juga menurunkan ekspresi PAI pada dinding pembuluh darah sehingga dapat menstabilisasi plak aterosklerosa. Ekspresi PAI juga didapatkan pada otot jantung, azilsartan juga menurunkan faktor profibrotik yang menjadi dasar terjadinya remodeling ventrikel kiri dan gagal jantung setelah infark miokard.^{31,36,37}

Seperti halnya dengan ARB yang lain, azilsartan memiliki efek proteksi terhadap ginjal dengan mencegah dan menghambat proksia mikroalbuminuria dan proteinuria. Pada dosis yang kecil azilsartan merupakan inhibitor yang poten dalam proliferasi sel vaskular. Jadi selalu merupakan ARB yang sangat poten dalam menurunkan tekanan darah, azilsartan memiliki efek proteksi kardial pleiotrofik. Sampai saat ini studi skala luas terhadap azilsartan masih berjalan.^{31,36,37}

REKOMENDASI ANTI HIPERTENSI

The World Health Organization and the International Society of Hypertension memberikan pedoman penatalaksanaan farmakologi untuk hipertensi yaitu penggunaan bersama diuretik dan beta bloker sebagai terapi lini pertama.

World Health Organization/ International Society of Hypertension : 2007 World Health Organization/ International Society of Hypertension Statement on Management of Hypertension (2007)

Indikasi menarik untuk penggunaan obat dari kelas obat tertentu termasuk penyakit ginjal (*ACE-I* dan ARB), paska infark miokard (*ACE-II/ARB* dan β -bloker), disfungsi ventrikel kiri (*ACE-II/ARB*), gagal jantung kongestif (β -bloker, *ACE-II/ARB* dan diuretik), dan penyakit serebrovaskular (diuretik dan *ACE-II/ARB*).³⁸

The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 2003)^{1,2}

- HCTZ, ACE-I, ARB, BBs, CCB ataupun kombinasi dapat digunakan sebagai terapi awal hipertensi tanpa atau disertai dengan kondisi khusus.
- Kondisi risiko tinggi dengan alasan tertentu merupakan indikasi untuk memulai terapi dengan obat dari kelas β -blockers, ACE-I, ARB atau CCB.
- Kondisi risiko tinggi dengan indikasi menarik bagi penggunaan kelas obat tertentu adalah sebagai berikut: gagal jantung (diuretik, ACE-I, β -bloker, ARB dan antagonis aldosteron), pasca infark miokard (β -bloker, ACE-I dan antagonis aldosteron), risiko tinggi penyakit koroner (diuretik, ACE-I, β -bloker dan CCB), diabetes (diuretik, ACE-I, ARB, β -blockers dan CCB), penyakit ginjal kronis (ACE-I dan ARB) dan pencegahan stroke berulang (diuretik dan ACE-I).

- Untuk pasien dengan disfungsi ventrikel asimtomatik dianjurkan menggunakan ACE-I dan β -bloker. Untuk pasien dengan disfungsi ventrikel simtomatik atau penyakit jantung stadium akhir dianjurkan menggunakan ACE-I, ARB, β -bloker dan antagonis aldosteron.
- Diuretik thiazide, ACE-I, ARB, β -blockers dan CCB bermanfaat dalam mengurangi penyakit kardiovaskular dan stroke pada pasien dengan diabetes. ACE-I dan ARB telah terbukti mempengaruhi perkembangan nefropati diabetikum dan mengurangi albuminuria.
- ACE-I dan ARB telah terbukti bermanfaat pada pasien dengan nefropati diabetikum dan nondiabetikum.
- Pengobatan anti hipertensi sangat bermanfaat pada pasien usia lanjut dan pengobatan dapat dimulai dengan diuretik thiazide, ACE-I, CCB, ARB atau β -bloker.

Tabel 10. JNC 7 Clinical Trial Guideline basis for compelling for individual drug classes

| Compelling indication* | Recommended drugs | | | | | | Clinical Trial Basis [†] |
|-----------------------------|-------------------|----|------|-----|-----|----------|--|
| | Diuretic | BB | ACEI | ARB | CCB | Aldo Ant | |
| Heart failure | • | • | • | • | | • | ACC/AHA Heart Failure Guideline, MERIT-HF, COPERNICUS, CBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES, CHARM |
| Post-myocardial infarction | | • | • | | | • | ACC/AHA Post-MI Guideline, ENHANCE, SAVE, Capricorn, EPHEsus |
| High coronary disease risk | • | • | • | | • | | ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, COMPELLICE, EUROPA, INVEST |
| Diabetes | • | • | • | • | • | | HKF-ADA Guideline, UKPDS, ALLHAT |
| Chronic kidney disease | | | • | • | | | HKF Guideline, Captopril Trial, REDUAL, IDNT, RENA, AASK |
| Recurrent stroke prevention | • | | • | | | | PROGRESS |

BB indicates β -blocker, ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB, angiotensin receptor blocker, CCB, calcium channel blocker, Aldo Ant, aldosterone antagonist

* Compelling indications for antihypertensive drugs are based on benefits from outcome studies or existing clinical guidelines, the compelling indication is marginal in parallel with the BP.

[†] Conditions for which clinical trials demonstrate benefit of specific classes of antihypertensive drugs used as part of an antihypertensive regimen to achieve BP goal to best outcomes. For references, see Chobanian et al. [1]. Reproduced, with permission, from Chobanian et al. [1]

dikutip dari Moser M, 2007

British Hypertension Society Guidelines 2004—BHS IV menerbitkan sebuah algoritma pengelolaan (AB/CD) yang dirancang untuk meningkatkan penurunan tekanan darah. Setiap huruf mengacu pada kelas obat anti hipertensi. Penting untuk dicatat bahwa penekanannya adalah pada pengendalian tekanan darah. Protokol AB/CD tidak membatasi penggunaan semua golongan obat anti hipertensi. Bila tidak ada indikasi kuat untuk pengobatan dengan obat kelas tertentu, maka obat yang tersedia dan termurah harus digunakan. Penderita usia muda <55 tahun dan Kaukasia cenderung memiliki kadar renin lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang lebih tua atau penduduk kulit hitam (keturunan Afrika). Dengan demikian, obat ACE-II/ARB (A) atau Beta bloker (B) dapat menurunkan tekanan darah lebih efektif pada pasien Kaukasia yang berusia lebih muda.⁵⁹

Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007 : the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

Terdapat bukti bahwa kelas obat tertentu mungkin lebih disukai pada populasi pasien tertentu. Penggunaan ACE-II/ARB lebih disukai pada kondisi-kondisi: kelompok usia tua, gagal jantung, disfungsi ventrikel kiri, paska infark miokard, nefropati diabetikum, nefropati non diabetikum, hipertrofi ventrikel kiri, aterosklerosis, proteinuria/mikroalbuminuria, fibrilasi atrial dan sindrom metabolik. ARB dianjurkan pada populasi yang tidak tahan dengan efek samping ACE-I.⁶⁰

The American Heart Association guideline: Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease; a Scientific Statement from the American Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention.

Pilihan obat-obatan anti hipertensi masih kontroversial. Terdapat konsensus bahwa besarnya penurunan tekanan darah lebih penting daripada pemilihan obat anti hipertensi, dengan *determinan* utama penurunan risiko kardiovaskular. Bagaimanapun terdapat bukti penelitian klinis yang mendukung penggunaan ACE-II/ARB, CCB, atau diuretik tiazid sebagai terapi pilihan pertama, dilengkapi dengan pilihan kedua jika tekanan darah belum dapat tercapai dengan monoterapi.⁶¹

ARB direkomendasikan pada pasien dengan indikasi khusus yaitu diabetes mellitus dan/atau disfungsi sistolik ventrikel kiri (Class I; *Level of Evidence A*). ARB juga merupakan obat pilihan untuk pasien Penyakit Ginjal Diabetik dan Non Diabetik dengan rasio protein total : kreatinin $\geq 200\text{mg/g}$ (*Level Evidence A*).⁶¹

NICE guidelines. (NICE Hypertension final 2011)

- Pemberian *angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I)* atau *angiotensin-II receptor blocker (ARB)* pada penderita berusia di bawah 55 tahun merupakan langkah I pengobatan anti hipertensi. ARB menjadi alternatif utama apabila pasien tidak tahan dengan efek samping ACE-I

KESIMPULAN

Hipertensi didefinisikan sebagai suatu keadaan di mana tekanan darah sistolik ≥ 140 mm Hg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mm Hg. Saat ini prevalensi hipertensi semakin meningkat. Sistem renin, angiotensin dan aldosteron memiliki dua peranan utama dalam patofisiologi hipertensi yaitu sebagai agen vasokonstriktor yang berpengaruh langsung pada tekanan darah dan vasokonstriksi terhadap otot polos arterial serta jaringan ikat dan integritas endothel yang berpengaruh terhadap prognosis penyakit kardiovaskular. Terapi farmakologi yang bekerja menghambat sistem ini dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas kardiovaskular. *Angiotensin receptor blockers (ARB)* merupakan salah satu golongan obat yang bekerja menghambat sistem RAA secara langsung pada reseptor angiotensin II. ARB pertama kali di temukan pada awal 1980 dan berkembang pesat sejak tahun 1995. Saat ini terdapat 8 jenis ARB yang tersedia di pasaran. Munculnya ARB generasi baru tidak lain untuk menyempurnakan ARB sebelumnya. Waktu paruh yang panjang membuat ARB efektif digunakan sebagai monoterapi hipertensi esensial dgn sedikit fluktuasi tekanan darah. Beberapa *guideline* hipertensi menunjukkan bahwa ARB dapat digunakan sebagai lini pertama hipertensi esensial dan lebih dianjurkan pada kondisi-kondisi khusus. Independen dari efek penurunan tekanan darah yang dicapai, ARB melalui inhibisi pada AT1-R memiliki sifat proteksi terhadap ginjal, metabolisme glukosa, menghambat aterosklerosis dan mencegah remodeling pada otot jantung. Sehingga ARB dapat menurunkan kejadian kardiovaskular serta menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien hipertensi dengan risiko tinggi.

dibandingkan dengan ACE-I, ARB tidak menyebabkan peningkatan bradikinin yang berujung pada batuk kering. Tingkat keamanan dan tolerabilitas yang tinggi membuat tingkat kepatuhan minum obat lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok anti hipertensi yang lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oparil S, N. Silfani T, Walker JF. Role of Angiotensin Receptor Blockers as Monotherapy in Reaching Blood Pressure Goals. :287-94.
2. Basile JN, Basile JN. Analysis of Recent Papers in Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2007 May 25;6(2):96-101.
3. Giles TD. Update on the Management of Diabetes and Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2007 May 31;4(s6):3-10.
4. Weber MA, Materson BJ. Hypertension Guidelines: A Major Reappraisal Critically Examines the Available Evidence. The Journal of Clinical Hypertension. 2010 Mar 4;12(4):229-36.
5. Oparil S, N. Silfani T, Walker JF. Role of Angiotensin Receptor Blockers as Monotherapy in Reaching Blood Pressure Goals. Am J Hypertens. 2005 Feb;18:287-94.
6. Weber MA, Weir MR. Management of High Risk Hypertensive Patients with Diabetes: Potential Role of Angiotensin II Receptor Antagonists. The Journal of Clinical Hypertension. 2007 May 31;3(4):225-35.
7. Jones DW. Treatment Guidelines: The United States NCT7. COMPREHENSIVE HYPERTENSION. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899; Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.; 2007. p. 1173-1176.
8. Bermann MA, Walsh MF, Sowers JR. Angiotensin II Biochemistry and Physiology: Update on Angiotensin II Receptor Blockers. Cardiovascular Drug Reviews. 2007 Apr 2;15(1):75-100.
9. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers Pharmacology, Efficacy, and Safety.pdf. 2011;
10. Weber MA. Interrupting the Renin-Angiotensin System: The Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists in the Treatment of Hypertension. Am J Hypertens. 1999 Dec;12:189s-194s.
11. Gradman AH. Managing High Risk Patients With Hypertension: Focus on the Renin Angiotensin System. The Journal of Clinical Hypertension. 2007 May 25;6(9):501-8.
12. Atlas, MD SA. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. J Manag Care Pharm. 2007 Oct;13(8):S9-S20.
13. Bozkurt Ö, Boer A de, Grobbee DE, Kroon AA, Schiffrers P, Leeuw P de, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms and the association between use of angiotensin II receptor blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of diabetes. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2009 Jun 1;10(2):101-8.
14. Terra SG. Angiotensin Receptor Blockers. Circulation. 2003 Jun;e215-e216.
15. Ferrario CM, Trask AJ, Jessup JA. Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Dec 1;289(6):H2281-H2290.
16. Carey RM. As Simple as ARB: Angiotensin II Subtype I Receptor Update. J Clin Hypertens (Greenwich). 2009 Dec;11:s19-s25.
17. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Mar 15;302(6):H1219-H1230.
18. Sica DA, Gehr TW. Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin-receptor blockers in end-stage renal disease. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2002 Dec 1;3(4):247-54.
19. Siragy HM. Angiotensin Receptor Blockers: How Important Is Selectivity? Am J Hypertens. 2002 Nov;15::1006-1014.
20. Siragy HM. Angiotensin II Subtype 2 Receptor: Potential Therapy. J Clin Hypertens. 2009;11:S26-S29.
21. Izzo JL, Moser M. Clinical Impact of Renin Angiotensin System Blockade: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors vs. Angiotensin Receptor Antagonists. The Journal of Clinical Hypertension. 2007 May 31;4(s6):11-31.

- Prevented β -Amyloid-Induced Cognitive Impairment Associated With Recovery of Neurovascular Coupling. *Hypertension*. 2009 Dec 1;54(6):1345-52.
42. Plosker GL. Eprosartan: a review of its use in hypertension. *Drugs*. 2009;69(17):2477-99.
 43. Robins GW, Scott LJ. Eprosartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 2005;65(16):2355-77.
 44. Argenziano L, Trimarco B. Effect of eprosartan and enalapril in the treatment of elderly hypertensive patients: subgroup analysis of a 26-week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(1):9-14.
 45. Elliott WJ. Double-blind comparison of eprosartan and enalapril on cough and blood pressure in unselected hypertensive patients. Eprosartan Study Group. *J Hum Hypertens*. 1999 Jun;13(6):413-7.
 46. Gavras I, Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(1):15-24.
 47. Segal R. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. Eprosartan Multinational Study Group. *Blood Press*. 1999;8(2):114-21.
 48. Levine B. Eprosartan provides safe and effective long-term maintenance of blood pressure control in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(1):8-17.
 49. Gleiter CH, Jägle C, Gresser U, Mörike K. Candesartan. *Cardiovascular Drug Reviews*. 2006 Jun 7;22(4):263-84.
 50. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the Angiotensin II Type I Receptor Blocker Candesartan on Endothelial Function in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension*. 2000 Jan 1;35(1):501-6.
 51. Norwood D, Branch III E, Smith B, Honeywell M. Olmesartan Medoxomil for Hypertension: A Clinical Review. *Drugs Forecast*. 2002 Dec;27:611-6.
 52. Perry CM. Azilsartan medoxomil: a review of its use in hypertension. *Clin Drug Investig*. 2012 Sep 1;32(9):621-39.
 53. Volpe M, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integrated Blood Pressure Control*. 2012;5:19-25.
 54. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C, et al. Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension. *Hypertension*. 2011 Mar 1;57(3):413-20.
 55. De Caterina AR, Harper AR, Cuculi F. Critical evaluation of the efficacy and tolerability of azilsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:299-305.
 56. Bakris GL, Sica D, Weber M, White WB, Roberts A, Perez A, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Feb;13(2):81-8.
 57. Whitworth JA. World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH): Hypertension *Guidelines* and Statements. COMPREHENSIVE HYPERTENSION, 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899; Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.; 2007.
 58. Moser M. Update on the Management of Hypertension: Recent Clinical Trials and the JNC 7. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007 May 25;6(s10):4-13.
 59. Zanchetti A. The 2003 *Guidelines* for the Management of Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. COMPREHENSIVE HYPERTENSION, 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899; Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.; 2007. p. 1177-1184.
 60. Rosendorff C. hypertension. *The AHA Guidelines and Scientific Statements Handbook*. New York, USA: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication; 2009. p. 196-214.