



Bandung Cardiology Update 2009



NASKAH LENGKAP

Trends in Cardiovascular Medicine :

Towards A Comprehensive Patient Care

3-5 July 2009
Ajari Regency
Bandung

PEMBICARA & MODERATOR

Aznan Lelo, MD, PhD, Prof.
 Emijati Suardi, MD, FIHA, PhD, Prof.
 Ganecja M. Harimurti, MD, FIHA, Prof.
 Harmani Kalim, MD, MPH, FIHA, Prof.
 Jose Roesma, dr., MD, Dr. Prof.
 Koh Tian Hoi, MD, Prof. (Singapore)
 Rully MA Roesli, MD, Dr. Prof.
 Sri Hartini KS Karladi, MD, Dr. Prof.
 Sutomo Kasiman, MD, FIHA, Prof.
 A. Fauzi Yahya, MD, FIHA.
 Abidin A. Prawtrakusumah, MD, FIHA.
 Abdul Hadi Martakusumah, MD.
 Anwar Santoso, MD, FIHA.
 Angke Widya, MD, FIHA.
 Anwar Santoso, MD, FIHA.
 Arlesko Ann Soenarta, MD, FIHA.
 Augusta Y.L. Arifin, MD
 Augustine Purnomowati, MD, FIHA.
 Bambang Budi Siswanto, MD, FIHA.
 Chaerul Achmad, MD, FIHA.
 Dwiarsi Kiranawulan, MD, FIHA.
 Eko Antono, MD, FIHA.
 Erwan Martanto, MD, FIHA.
 Erwinanto, MD, FIHA.
 Fatchurochman, MD, FIHA.
 Gugun Iskandar Hadiynt, MD, FIHA.
 Hananto Andriantoro, MD, FIHA.
 Hikmat Permana, MD.
 Hizbuliah A, J.S., MD, FIHA.
 Januar W. Martha, MD, FIHA.
 Kiki Abdurachim Nazir, MD, FIHA.
 Lim Yean Teng, MD. (Singapore)
 M. Agus Thosin, MD, FIHA.
 M. Edial Sanif, MD, FIHA.
 M. Rizki Akbar, MD, FIHA.
 Mira Rahmawati, MD, FIHA.
 Muhammad Munawar, MD, FIHA.
 Mira Rahmawati, MD, FIHA.
 Nani Hersunarti, MD, FIHA.
 Richard Indra Gunawan, MD, FIHA.
 Ridwan Sofyansyah, MD, FIHA.
 Pintoko Tedjokusumo, MD, FIHA.
 Pradana Tedjassukmana, MD, FIHA.
 Prihati Pujowaskito, MD, FIHA.
 Prihadi Estu Widodo, MD, FIHA.
 Santoso Karo Karo, MD, FIHA.
 Sodiqur Rifqi, MD, FIHA.
 Soegeng Notoprajitno, MD, FIHA.
 Sri Endah Rahayuningsih, MD, SpA(K).
 Suarman Idaisyah, MD, FIHA.
 Suhendiwijaya, MD, FIHA.
 Sumarys Soerianata, MD, FIHA.
 Toni M. Aprami, MD, FIHA.
 Trisulo Wasyanto, MD, FIHA.
 Yoga Yuniadi, MD, FIHA.

DAFTAR ISI

Update in the management of peripheral arterial disease <i>Toni M. Apriani</i>	1
Update in the management of pulmonary hypertension <i>Evan Marlanto</i>	10
In depth on cardio-renal syndrome : How do RAAS modalities play its roles ? <i>Rully MA Rosal</i>	31
How important is insulin in physiologic-glucose control ? <i>Hilmet Purnama</i>	45
DPP-4 inhibitors (sitagliptin) as innovative therapy in glycaemic control of type-2 diabetes mellitus patients <i>Sri Hartini KS Kusudi</i>	61
The Role of ACE-inhibitor for Cardiovascular Disease <i>Dr. Anwar Santoso, FRCG, PhD</i>	73
Complementary treatment in cardiovascular : Focus on ubiquinol <i>Cleavel Achmad</i>	77
Perioperative beta blocker therapy in patients undergoing noncardiac surgery : Where do we stand? <i>Dr. Achmad Fauzi Yuliyu</i>	81
Fighting atherosclerosis - focus on statin therapy <i>Brian Adianto</i>	91
Antikoagulan pada kasus Sindrom Koroner Akut tanpa tindakan intervensi perikutan: Fokus pada enoxaparin <i>Jenuar Wibawa Mutha</i>	103
Mekanisme Fibrinolitik <i>Choesni Achmad</i>	115
Direct Renin Inhibitor : A Breakthrough for blood pressure Control and Organ Protection <i>Santoso Karo Karo</i>	121
The Role of of Antihypertensive Combination Therapy in the Prevention of Cardiovascular Events <i>Augustine Purnamasari</i>	133
Tata laksana Penyakit Jantung Bowden Sirovák <i>Sri Endah Retayuninggal</i>	153
Patients who doesn't get to percutaneous coronary intervention : Key treatment options <i>Tetsuo Wajonob</i>	173

Benefit of early clopidogrel in ACS patients: Evidence from PGI trials and the GRASADE registry Dr. Achmed Fauzi Yehya SpUP	191
Perindopril : Beyond Blood Pressure Control In Coronary Artery Disease Augustino Purnomowati	201
The Role of ARB in Metabolic Syndrome The Unique Effect of Telmisartan Izni Mustahzani Apriani	217

The role of antihypertensive combination therapy in the prevention of cardiovascular events

Augustine Purnomowati

Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko aterosklerosis yang dapat dikontrol. Kerusakan target organ (KTO) atau kejadian penyakit kardiovaskular umumnya terjadi pada penderita-penderita hipertensi yang tidak terkontrol. Hal ini menunjukkan sulitnya mencapai target tekanan darah, yang disebabkan tidak hanya oleh karena faktor penderita namun juga faktor klinisi.

Penelitian-penelitian klinik menunjukkan bahwa sebagian besar penderita memerlukan ≥ 2 obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah, terutama pada penderita-penderita diabetes.

Pemberian obat antihipertensi kombinasi, ternyata efektif dalam mencapai target tekanan darah karena masing-masing obat bekerja dengan mekanisme yang berbeda. Dalam hal ini, kombinasi Amlodipin dan Valsartan sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan memakai obat tunggal Amlodipin, seperti yang dilaporkan melalui penelitian EX EFFECTS, EX STAND dan EX FAST.

Obat antihipertensi kombinasi tidak hanya efektif dalam menurunkan tekanan darah, namun juga berperan dalam menurunkan kejadian kardiovaskular seperti tampak pada penelitian yang menggunakan Amlodipin yakni PREVENT, CAMELOT, ASCOT-BPLA dan ALLHAT; dan penelitian yang menggunakan Valsartan termasuk JIKEI HEART STUDY, MARVAL, VALUE dan VALHeFT.

Disamping menurunkan risiko kejadian kardiovaskular dan risiko kematian, penggunaan obat antihipertensi kombinasi aman/efek samping ringan, dapat diterima penderita dan dapat meningkatkan kepatuhan penderita.

Dengan demikian kombinasi obat Valsartan-Amlodipin merupakan kombinasi yang cukup rasional dan dapat dijadikan pilihan tidak hanya untuk mencapai target tekanan darah tetapi juga berperan dalam tindakan preventif baik primer maupun sekunder penyakit kardiovaskular.

Pendahuluan.

Patogenesis aterosklerosis adalah multifaktor. Berbagai faktor risiko terlibat didalamnya, dan dari berbagai faktor risiko aterosklerosis yang tradisional, hipertensi merupakan salah satu faktor risiko yang dapat dikontrol. Hipertensi meningkatkan angka kesakitan dan kematian penyakit kardiovaskular. Pada penelitiannya Lawes dkk melaporkan kejadian kardiovaskular pada penderita-penderita hipertensi tidak terkontrol antara lain kejadian stroke sebesar 62%, penyakit jantung iskemik 49%, penyakit jantung hipertensi 75% dan penyakit kardiovaskular lainnya sebesar 14%⁽¹⁾.

Semakin bertambah usia persentase kejadian hipertensi makin meningkat⁽²⁾. Mula-mula frekuensi pada laki-laki sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan, namun kemudian mulai dekade keenam frekuensi penderita perempuan menyamai laki-laki dan pada dekade ketujuh penderita perempuan sedikit lebih banyak dibandingkan laki-laki. Diramalkan prevalensi hipertensi akan meningkat, dari 26.4% pada tahun 2000 menjadi 29,2% pada tahun 2025. Sekitar sepertiganya berada di negara-negara maju dan sisanya berada di negara-negara berkembang⁽³⁾.

Penelitian meta-analisis yang dilakukan Lewington dkk mendapatkan bahwa setiap peningkatan tekanan sistolik 20 mmHg dan diastolik 10 mmHg dari tekanan darah 115/75 mmHg pada seseorang berusia antara 40-69 tahun, akan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular sebanyak dua kali lipat. Risiko kejadian kardiovaskular meningkat secara linier dengan tekanan darah. Padahal hipertensi merupakan salah satu faktor risiko aterosklerosis yang dapat dimodifikasi. Penurunan tekanan sistolik 2 mmHg akan menurunkan risiko kematian karena penyakit jantung sebesar 7% dan karena stroke 10%⁽⁴⁾. Tekanan darah sistolik lebih berperan pada risiko penyakit kardiovaskular dibandingkan tekanan darah diastolik, terutama pada penderita berusia > 50 tahun. Menurut *Framingham Heart Study*, penyakit kardiovaskular, gagal jantung dan penyakit pembuluh darah perifer ditemukan sebanyak 2-6 kali lebih banyak pada subjek-subjek dengan *isolated systolic hypertension* dibandingkan dengan peningkatan tekanan diastolik saja.⁽⁵⁾

Namun hanya separuh kasus yang menyadari bahwa mereka menderita hipertensi dan hanya separuhnya yang berobat. Mereka yang berobat, hanya separuhnya yang dapat mencapai target tekanan darah < 140/90 mmHg dan < 130/80 mmHg pada penderita

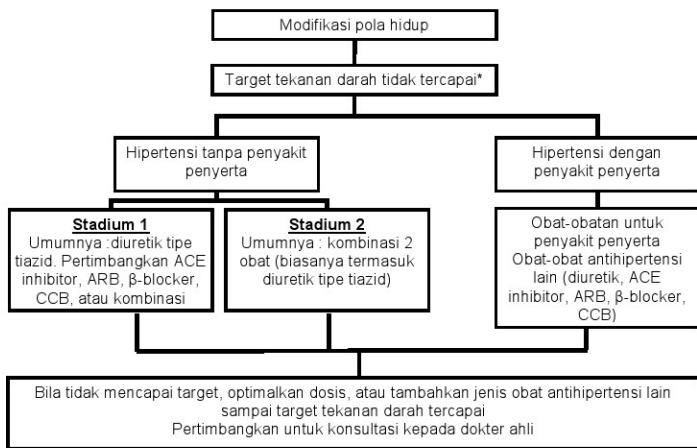
diabetes mellitus dan penyakit ginjal kronik . Kontrol tekanan darah yang buruk tidak hanya disebabkan oleh faktor penderita seperti pola hidup, kesadaran penderita akan penyakitnya, kepatuhan penderita untuk minum obat⁽⁶⁾, takut efek samping dan biaya⁽⁷⁾ tetapi juga faktor klinisi antara lain karena tidak agresif dalam memberikan terapi optimal⁽⁶⁾ , dasar pengetahuan yang kurang, keterbatasan waktu praktek dan pengukuran tekanan darah yang tidak adekuat⁽⁷⁾.

Untuk mencapai target tekanan darah ternyata **masih sulit**. Penelitian-penelitian klinik yang besar menunjukkan bahwa sebagian besar kasus (>50%) memerlukan ≥ 2 obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah, terutama pada penderita-penderita diabetes.^(5,7,8,9)

Berbagai panduan terapi hipertensi telah dipublikasikan mulai Joint National Committee (JNC) I pada tahun 1977 sampai dengan JNC VII tahun 2003, European Society of Hypertension (ESH)- European Society of Cardiology (ESC) tahun 2003 dan British Hypertension Society IV/ United Kingdom NICE *guideline* tahun 2006. Seluruh perkembangan pedoman mengarah pada pencapaian target tekanan darah untuk mencegah kerusakan organ target termasuk otak, jantung, ginjal, retina dan pembuluh darah perifer.

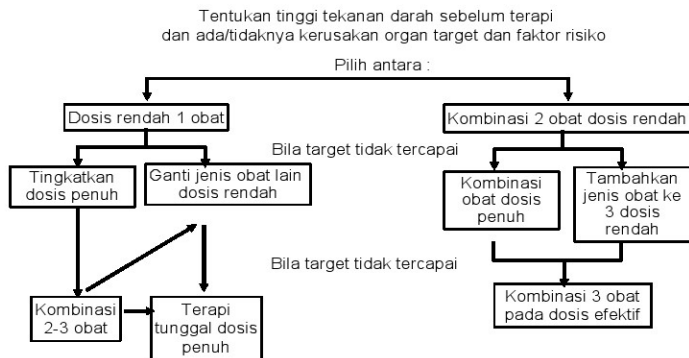
Sesuai dengan panduan terapi hipertensi, baik JNC 7 (lihat gambar 1) maupun ESH-ESC (lihat gambar 2) bahwa pemberian 2 jenis obat antihipertensi baik dalam kombinasi dosis tetap maupun bebas, perlu dipertimbangkan bila tekanan darah sistolik/diastolik $> 20/10$ mmHg diatas target⁽¹⁰⁾ atau mereka dengan risiko tinggi⁽¹¹⁾.

Telah dipublikasikan pula hasil-hasil penelitian, manfaat dan risiko dalam pemakaian terapi kombinasi obat antihipertensi, baik kombinasi penyekat beta/diuretik, *angiotensin converting enzyne inhibitor* (ACEI)/diuretik, *angiotensin T₁ receptor blocker* (ARB)/ diuretik, *calcium channel blocker* (CCB)/ ACEI, maupun CCB/ARB. Dalam makalah ini hanya akan membahas obat kombinasi antihipertensi Amlodipin (CCB) dan Valsartan (ARB).



*Target tekanan darah < 140/90 mmHg atau < 130/80 mmHg pada penderita diabetes atau penyakit ginjal kronik

Gambar 1. Pedoman terapi hipertensi dari JNC 7 ⁽¹⁰⁾



Gambar 2. Pedoman terapi hipertensi dari ESH-ESC ⁽¹¹⁾

Terapi kombinasi antihipertensi.

Hipertensi essential merupakan suatu penyakit multifaktor. Pada seorang penderita hipertensi, untuk meningkatkan tekanan darah mungkin melibatkan beberapa mekanisme. Oleh karena itu obat antihipertensi jenis apapun yang digunakan sebagai terapi tunggal dapat menormalkan tekanan darah hanya pada sebagian penderita. Ketika terapi tunggal tidak cukup mengontrol tekanan darah, maka perlu terapi kombinasi 2 obat yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda pada sistem kardiovaskular. Untuk mencapai target tekanan darah, dibandingkan terapi kombinasi tampak **terapi tunggal tidak efektif**. Materson dkk melaporkan sebanyak 40-60% penderita hipertensi tidak dapat mencapai target setelah 1 tahun memakai terapi tunggal apapun jenis obat antihipertensinya (Diltiazem, Klonidin, Atenolol, Hidroklortiazid, Prazosin, Kaptopril) ⁽¹²⁾.

Bakris GL dkk mempelajari beberapa penelitian dan mendapatkan penderita-penderita hipertensi dengan penyakit ginjal dan diabetes rata-rata memerlukan ≥ 2 jenis obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah (lihat gambar 3)⁽⁷⁾.

Sejarah perkembangan obat-obatan kombinasi antihipertensi diawali tahun 1960-an dengan diperkenalkannya obat kombinasi dosis tetap *Serapes* (merupakan kombinasi dari Reserpin-Hidralazin dan Hidroklortiazid) dan kombinasi Metildopa-Tiazid. Sepuluh tahun kemudian dikembangkan obat kombinasi penyekat Beta-Tiazid dan Klonidin-Tiazid, sedangkan kombinasi ACEI-Tiazid dikembangkan tahun 1980-an dan kombinasi CCB-ACEI pada tahun 1990-an.

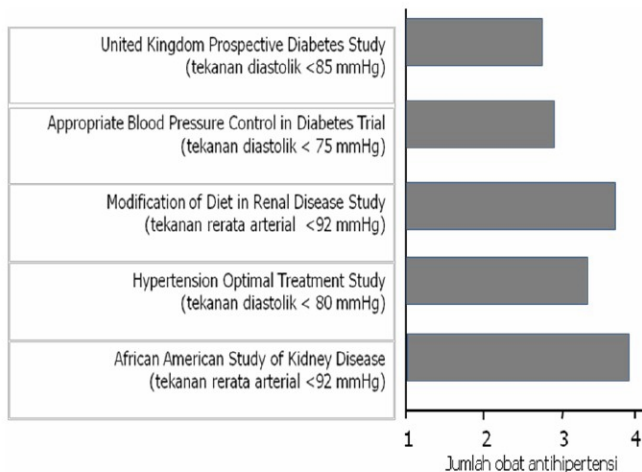
Walaupun penggunaan kombinasi obat antihipertensi penyekat beta dan diuretik lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan masing-masing obat sebagai obat tunggal⁽¹³⁾, namun laporan-laporan penelitian menunjukkan besarnya risiko diabetes.⁽¹⁴⁾ Padahal diabetes sendiri merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular. Dari kenyataan tersebut, tampak obat penyekat beta kurang proteksi untuk penderita-penderita hipertensi. Kombinasi CCB-ACEI tampak efektif dalam menurunkan tekanan darah pada penderita-penderita hipertensi dan gagal ginjal serta penderita diabetes mellitus⁽¹⁵⁾ Suatu penelitian meta analisis terdiri dari 43 penelitian pilih acak yang terkontrol menunjukkan penambahan hidroklortiazide pada berbagai ARB dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 16.1 – 20.6 mmHg dan tekanan

diastolik 9.9 – 13.6 mmHg⁽¹⁶⁾. Hambatan sistim RAS oleh ACEI atau ARB dapat mencegah efek buruk diuretik.

Terapi kombinasi dengan dosis tetap lebih menguntungkan dibandingkan terapi hipertensi dengan memakai hanya satu macam obat atau kombinasi bebas.

Dibawah ini beberapa manfaat memakai obat-obatan antihipertensi kombinasi :

- lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah daripada memakai obat tunggal yang umumnya memerlukan dosis lebih besar untuk mencapai target tekanan darah.
- lebih menguntungkan karena masing-masing obat bekerja dengan mekanisme berbeda, menghambat lebih dari 1 tempat dan saling mengisi kekurangan masing-masing obat atau dengan perkataan lain saling menekan efek buruk masing-masing obat.
- selain aman dan efek samping kecil karena memakai dosis kecil, memakai obat antihipertensi kombinasi dosis tetap dapat meningkatkan kepatuhan/ ketaatan penderita⁽¹⁷⁾.



Gambar 3: Rata-rata jumlah obat antihipertensi yang diperlukan untuk mencapai target tekanan darah⁽⁷⁾

Terapi kombinasi versus monoterapi.

Dari uraian diatas kebanyakan penderita hipertensi memerlukan ≥ 2 jenis obat hipertensi untuk mencapai target tekanan darah. Pedoman terapi menganjurkan untuk memulai terapi kombinasi dari jenis obat yang berbeda pada penderita-penderita hipertensi stage 2 atau mereka dengan tekanan $>20/10$ mmHg diatas target tekanan darah.

Penelitian EX-EFFECT (*Exforge Efficacy and Control in Treatment of stage 2 hypertension*) dilakukan selama 8 minggu adalah suatu penelitian pilih acak, tersamar ganda, multisenter (75 senter berasal dari Eropa dan USA) yang melibatkan 646 penderita hipertensi stadium 2 berusia ≥ 18 tahun. Setelah melalui masa *wash-out* 3-7 hari, penderita dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok Amlodipin/Valsartan 5-10/160 mg per hari ($n= 322$) dan Amlodipin 5-10 mg per hari ($n= 324$). Penurunan tekanan darah pada kelompok terapi kombinasi lebih efektif secara bermakna dibandingkan kelompok terapi tunggal. Pada minggu keempat, rerata penurunan tekanan darah 30.1 mmHg \times 23.5 mmHg, $p < 0.0001$. Pada akhir penelitian pencapaian target tekanan darah ($<140/90$ mmHg) secara bermakna lebih besar pada kelompok terapi kombinasi yaitu $53\% \times 31.1\%$, $p < 0.0001$. Obat dapat diterima penderita dengan efek samping yang relatif lebih kecil pada kelompok terapi kombinasi, yaitu edem perifer $12.8\% \times 17.6\%$ ⁽¹⁸⁾.

Penelitian lain yang memakai terapi kombinasi Amlodipin/Valsartan dan mendukung penelitian EX-EFFECT yaitu EX-STAND dengan populasi penderita hipertensi kulit hitam, lama penelitian 12 minggu⁽¹⁹⁾ dan EX-FAST yang dilakukan pada penderita hipertensi yang tidak terkontrol dengan terapi tunggal, lama penelitian 16 minggu. Semuanya menunjukkan bahwa pemberian terapi kombinasi lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah dengan pencapaian target tekanan darah sampai $>70\%$ pada penelitian EX-FAST⁽²⁰⁾.

Amlodipin dan Valsartan dalam mencegah kejadian penyakit kardiovaskular.

Sebagai obat antihipertensi mekanisme kerja. Amlodipin adalah menghambat influks transmembran ion kalsium kedalam jantung dan sel otot polos vaskular yang mengakibatkan relaksasi otot polos pembuluh darah. Selain itu dilatasi arteri/arteriol koroner karena Amlodipin akan meningkatkan pasokan oksigen otot jantung. Namun vasodilatasi arteriol perifer yang tidak diimbangi oleh vasodilatasi vena akan

meningkatkan tekanan hidrostatik intrakapiler sehingga cairan intravaskular akan berpindah ke ruang interstitial. Udem perifer merupakan efek samping terbanyak pada CCB terutama golongan dihidropiridin, yang lebih sering terjadi pada wanita, berhubungan dengan umur, jenis dan dosis CCB^(21,22). Keadaan ini dapat dihilangkan atau dikurangi dengan cara : mengganti CCB dihidropiridin ke non-dihidropiridin atau memberikan venodilator. Obat-obatan yang mempunyai kemampuan sebagai venodilator adalah ARB, ACEI dan nitrat. Sedangkan diuretik baik loop maupun tiazid biasanya tidak efektif mengurangi udem seperti ini⁽²²⁾.

Efek samping lainnya adalah sakit kepala, *flushing* (lihat tabel 1) dan poliuri karena natriuresis⁽²¹⁾. Penurunan sodium (akibat natriuresis) dan penurunan tekanan darah (akibat penurunan resistensi/vasodilatasi arteri) akan memicu aktifitas RAS dan sistim syaraf simpatetik yang dapat ditekan dengan pemberian ACEI atau ARB. Oleh karena itu kombinasi Amlodipin dan Valsartan, cukup rasional sebagai terapi kombinasi hipertensi.

Tabel 1. Insiden efek samping CCB

CCB	Efek samping (%)	Penghentian obat karena efek samping (%)	Udem (%)	Sakit kepala (%)	Flushing (%)
Nitrendipin	50.0	32.8	28.9	15.6	11.7
Amlodipin	30.1	9.3	22.0	4.2	2.0
Felodipin	30.0	13.8	16.2	6.8	3.1
Nifedipin	28.5	17.6	14.2	3.4	6.1
Isradipin	24.6	15.1	8.2	6.9	8.8
Lasidipin	18.0	8.6	5.7	4.5	2.0

Diadaptasi dari : Weir MR, J.Clin. Hypertens 2003;5: 330-335.

Amlodipin dan Valsartan tidak hanya efektif menurunkan tekanan darah melalui mekanisme yang berbeda, namun juga dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular. Beberapa penelitian klinik mengenai Amlodipin dan Valsartan, baik masing-masing obat maupun kombinasi keduanya telah dipublikasikan.

Suatu penelitian multisenter, pilih acak, tersamar ganda, terkontrol dengan plasebo yaitu *The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*

(PREVENT) melibatkan 825 penderita dengan lama *follow-up* selama 3 tahun . Walaupun tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam mengurangi progresi lesi secara angiografi, bila dibandingkan plasebo tampak Amlodipin dapat mengurangi frekuensi perawatan karena angina pektoris tidak stabil dan gagal jantung serta memperlambat progresifitas lesi⁽²³⁾.

Pemberian Amlodipin pada penderita **penyakit jantung koroner** dengan **tekanan darah normal** dapat menurunkan kejadian-kejadian kardiovaskular (kematian, infark miokard tidak fatal, henti jantung, revaskularisasi, frekuensi perawatan karena angina pektoris atau gagal jantung, stroke fatal atau tidak fatal dan penyakit pembuluh darah perifer). Pada penelitian *The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT) yaitu suatu penelitian multisenter (100 senter di Amerika Serikat, Kanada dan Eropa), pilih acak, tersamar ganda dan terkontrol dengan plasebo menunjukkan bahwa kejadian-kejadian kardiovaskular lebih rendah secara bermakna ($p = 0.003$) pada kelompok Amlodipin (16.6%) dibandingkan plasebo (23.1%) dan tidak bermakna ($p = 0.16$) bila dibandingkan Enalapril (20.2%)⁽²⁴⁾.

Penelitian multisenter lain melibatkan 19.257 **penderita hipertensi** dengan sekurang-kurangnya **mempunyai 3 faktor risiko** penyakit kardiovaskular, yaitu *The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BLA). Penelitian ini dihentikan secara dini setelah median *follow-up* 5.5 tahun. Penurunan tekanan darah lebih efektif pada kelompok kombinasi Amlodipin/Perindopril. Walaupun tidak bermakna kejadian kardiovaskular **lebih rendah** pada kelompok kombinasi Amlodipin/Perindopril dibandingkan kelompok Atenolol/Tiazid. Kombinasi Amlodipin/Perindopril (*CCB/RAS inhibitor*) **menurunkan risiko** stroke 23%, kejadian kardiovaskular total dan tindakan-tindakan 16%, kematian kardiovaskular 24% dan diabetes onset baru 30%⁽¹⁵⁾. Kejadian diabetes awitan/*onset* baru ini lebih rendah pada kelompok Amlodipin/Perindopril (6%) dibandingkan kelompok Atenolol/Tiazid (8%).

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) membandingkan kejadian-kejadian penyakit kardiovaskular pada kelompok penderita **hipertensi** yang mendapat Amlodipin dan Lisinopril. Kelompok Amlodipin maupun Lisinopril menunjukkan **risiko yang sama** untuk kejadian penyakit jantung koroner fatal maupun infark miokard tidak fatal . Namun untuk kejadian stroke,

kombinasi penyakit kardiovaskular, perdarahan gastrointestinal tampak lebih rendah pada kelompok Amlodipin, sedangkan kejadian gagal jantung lebih rendah pada kelompok Lisinopril. Perbedaan ini diduga karena Lisinopril kurang efektif mengontrol tekanan darah⁽²⁵⁾.

Valsartan sebagai obat antihipertensi bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin T_1 (*angiotensin T_1 receptor blocker*). Tidak hanya efektif menurunkan tekanan darah, Valsartan pun dapat menurunkan kejadian kardiovaskular, mikroalbuminuria, fibrosis atrium dan *remodeling* ventrikel kiri, *atrial fibrillation* (AF) serta kejadian diabetes awitan/*onset* baru.

Obat penghambat RAAS memang bermanfaat bagi penderita-penderita penyakit kardiovaskular. Namun bukti mengenai hal ini pada populasi Asia masih jarang. **Jikei Heart Study** meneliti apakah penambahan ARB/Valsartan pada obat-obat kardiovaskular konvensional, efektif untuk orang-orang Jepang yang menderita penyakit kardiovaskular (gagal jantung, penyakit jantung koroner dan hipertensi). Penelitian prospektif ini melibatkan 3081 penderita yang terbagi atas 2 kelompok (kelompok dengan Valsartan dan kelompok tanpa Valsartan sebagai kontrol), berusia 20-79 tahun yang dipilih secara acak dengan lama *follow-up* 1-3.9 tahun (median 3.1 tahun). Titik akhir penelitian ini adalah gabungan kesakitan dan kematian karena penyakit kardiovaskular yaitu perawatan karena stroke atau *transient ischaemic attack*/TIA, infark miokard, angina pectoris, gagal jantung kongestif, diseksi aneurisma aorta dan peningkatan kreatinin 2 kali lipat atau transisi ke dialisis. Tampak bahwa penambahan Valsartan pada terapi konvensional lebih mencegah kejadian kardiovaskular (terutama kejadian stroke, TIA, angina pectoris dan gagal jantung). Hal ini tidak dapat dijelaskan **hanya** oleh adanya perbedaan kontrol tekanan darah⁽²⁶⁾.

Penelitian *The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) adalah penelitian pilih acak, tersamar ganda, komparatif, yang dirancang untuk mengetahui apakah pemberian Valsartan pada penderita-penderita hipertensi dengan risiko kardiovaskular yang tinggi dan kontrol tekanan darah yang sama, akan lebih besar menurunkan angka kesakitan dan kematian karena penyakit jantung dibandingkan Amlodipin. Sebesar 15.245 penderita hipertensi yang diterapi maupun tidak diterapi, dengan risiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular, berperan serta pada penelitian

tersebut dengan lama *follow-up* rata-rata 4.2 tahun. Mereka berusia ≥ 50 tahun yang terbagi 2 menjadi kelompok Valsartan dan kelompok Amlodipin. Tekanan darah menurun pada kedua kelompok, namun pada periode awal tampak **penurunan tekanan darah lebih menonjol** secara bermakna pada kelompok Amlodipin dibandingkan Valsartan ($p < 0.001$). Sedangkan untuk titik akhir primer (angka kesakitan dan kematian karena penyakit jantung dan seluruh penyebab kematian) kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Kelompok Amlodipin secara bermakna menunjukkan insiden infark miokard yang lebih rendah, sedangkan **risiko diabetes onset** baru lebih tinggi dibandingkan kelompok Valsartan (11.8% vs 9.8%, $p = 0.0015$).⁽²⁷⁾

DM tipe 2 merupakan faktor risiko penyakit ginjal dan penyakit kardiovaskular yang dapat dimodifikasi. Penelitian *the MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan* (MARVAL) dirancang untuk mengevaluasi efek Valsartan terhadap albuminuria pada penderita **DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria**. Penelitian ini melibatkan 332 penderita DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria, **dengan atau tanpa hipertensi** yang secara acak dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok Valsartan dan kelompok Amlodipin selama 24 minggu. Tampak penurunan albuminuria lebih bermakna pada kelompok Valsartan dibandingkan Amlodipin (29.9% vs 14.5%, $p = 0.001$). Kelompok Valsartan menurunkan mikroalbuminuria yang sama baik pada penderita yang hipertensi maupun normotensi. Hal ini menunjukkan bahwa efek antiproteinuria Valsartan **tidak** tergantung kepada tekanan darah.⁽²⁸⁾

Salah satu bentuk aritmia yang sering terjadi adalah AF, terdapat pada 6% subjek berusia > 65 tahun. Obat-obatan antiaritmia dan atau kardioversi dapat mengkonversi menjadi irama sinus. Namun tingkat kekambuhan juga sangat tinggi terutama bila AF diderita cukup lama, terdapat perubahan struktur atrium dan ventrikel. AF pada gagal jantung dan hipertrofi ventrikel kiri berhubungan dengan dilatasi dan fibrosis atrium. Percobaan klinik menunjukkan bahwa pemberian obat penghambat RAS dapat mengurangi remodeling dan fibrosis atrium. *The Valsartan Heart Failure Trial* (VALHeFT) adalah suatu penelitian pilih acak, tersamar ganda, terkontrol dengan placebo, melibatkan 5010 penderita dengan rata-rata *follow-up* 3 bulan. Mereka mempunyai *fraksi* ejeksi ventrikel kiri $< 40\%$ dan pembesaran ventrikel kiri. Dalam waktu hampir 2 tahun ditemukan AF sebesar 6,53% pada penderita gagal jantung kronik.

Kejadian AF pada kelompok Valsartan lebih rendah dibandingkan kelompok placebo (5.12% vs 7.95%) Pada penelitian ini penambahan Valsartan dalam terapi gagal jantung, secara bermakna dapat menurunkan kejadian AF sebesar 37%.⁽²⁹⁾ Disamping itu secara bermakna pembesaran ventrikel kiri berkurang dan fraksi ejeksi ventrikel kiri bertambah pada kelompok Valsartan dibandingkan placebo. Keadaan ini terjadi mulai bulan ke 4 dan mencapai puncaknya pada 1 tahun serta menetap pada 2 tahun⁽³⁰⁾. Mugellini A dkk mendukung hasil penelitian diatas, bahwa Valsartan suatu penghambat RAS dapat mengurangi remodeling struktur dan elektrik atrium. Penderita-penderita hipertensi dan diabetes terkontrol kelompok kombinasi Valsartan-Amlodipin (n=100) dibandingkan kelompok Atenolol-Amlodipin (n=99) secara bermakna lebih mencegah episode baru AF (13% vs 33%)⁽³¹⁾.

Terapi kombinasi Valsartan-Amlodipin selain lebih unggul dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan terapi tunggal Valsartan atau Amlodipin (penurunan tekanan sistolik 23.5 vs 16.5 vs 17.8 mmHg) juga dapat mengurangi udem perifer karena Amlodipin (8.3% vs 17.9%).

Poldermans D dkk yang membandingkan kombinasi Valsartan-Amlodipin (n=63) dengan kombinasi Lisinopril-Hydrochlorthiazide (n=65) pada penderita hipertensi stadium 2, mendapatkan penurunan tekanan darah yang bermakna pada ke dua kelompok (penurunan rerata tekanan darah sistolik 35.8 (11.8) vs 31.8 (14.7) mmHg dan rerata tekanan darah diastolik 28.6 (7.7) vs 27.6 (8.6) mmHg. Efek samping ringan, udem perifer lebih banyak terjadi pada kelompok Valsartan-Amlodipin dibandingkan Lisinopril-HCT (7.8% vs 1.5%), namun angka ini lebih kecil bila dibandingkan udem perifer pada terapi tunggal Amlodipin (7.8% vs 17.9%) Sedangkan batuk lebih banyak terjadi pada kelompok Lisinopril-HCT vs Valsartan-Amlodipin (3% vs 1.6%)⁽³²⁾.

Dari kenyataan diatas dapat disimpulkan bahwa terapi antihipertensi kombinasi Valsartan-Amlodipin dimana masing-masing obat mempunyai mekanisme kerja berbeda, selain lebih efektif menurunkan tekanan darah, juga menurunkan risiko kejadian kardiovaskular dan diabetes awitan baru, mengurangi mikroalbuminuria, aman/efek samping ringan, dapat diterima penderita dan dapat meningkatkan kepatuhan penderita. Dengan demikian kombinasi obat Valsartan-Amlodipin merupakan kombinasi yang cukup rasional dan dapat dijadikan pilihan untuk mencapai target tekanan darah.

Daftar Pustaka.

1. Lawes CMM, Hoorn SV, Law MR, Elliot P, MacMahon S and Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II : Estimates of at J. Hypertension 2006;24: 423-430.
2. Brown MJ. Hypertension and ethnic group. BMJ 2006;332: 833-836.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK and Jiang He. Global burden of hypertension : analysis of worldwide data. Lancet 2005;365: 217-223.
4. Lewington S. The Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-1913.
5. Milani RV. Reaching for aggressive blood pressure goals : role of angiotensin receptor blockade in combination therapy. Am J Manag care 2005;11;S220-S227
6. Hyman DJ and Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the united states. N Engl J Med 2001;345:479-486.
7. Bakris GL, Williams M, Dworkin L , Elliot WJ, Epstein M, Toto R et al for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes; A consensus approach. Am.J.Kidney Dis. 2000;36: 646-61.
8. Hanssen L, Zanchetti A, Carruthers SG, Elmfeld D , Dahlof B , Julius S et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension, principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. Lancet 1998;351:1755-62.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al for Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. New Eng.J.Med 2001;345:851-60.
10. Chobanian AV, Bakris JL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The JNC 7 Report. JAMA 2003;289:2560-2572.

11. Mancia G, Rosei EA, Cifkova R, Erdin S, Farsang C, Heagerty AM et al. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003;21:1011-1053
12. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. *Am.J.Hypertens* 1995;8:189-192.
13. Firshman WH, Burris JF. First line therapy opinion with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorthiazid in patients with stage I and stage II hypertension, *J.Clin.Pharmacol* 1995;35:182-188.
14. Mason JM, Dickinson HO, Nicolson DJ. The diabetogenic potential of thiazide type diuretic and beta blocker combination in patients with hypertension. *J.Hypertens* 2005;23:1777-1781.
15. Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipin adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 895-906.
16. Conlin PR, Spence JD, William B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C and Bunt AMG. Angiotensin II antagonist for hypertension : are there differences in efficacy? *Am.J.Hypertens* 200;13 : 418-426.
17. Sholze J, Bida M, Hansen A, Junchen D, rangoonwala B, Ritz A et al. Initiation of hypertension treatment with a fixed-dose combination or its monocomponents –does it really matter?. *J.Clin.Pract* 2006;60,3:265-274.
18. Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A and Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compare with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension : A randomized, double blind, multicentre study : The EX-EFFECTs study. *J Am Soc Hyper xx(x)* (2008) xxx-xxx.

19. Flack JM, Calhoun DA, Barbier M, Satlin L, Hilkert R and Brunel P. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension : The EX-STAND study. *J Human Hyper* 2009; 1-11
20. Alleman Y, Lambert M, Fraile B, Barbier M, Ferber P and Izzo J. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy : The Exforge in failure after single therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hyper* 2008; 10(3):1-10.
21. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers : issues and practical significance. *J.Clin.Hypertens* 2003;5:330-335.
22. Sica DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema : can it be resolved?. *J.Clin Hypertens* 2003;5:294-297.
23. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME et al. for the PREVENT investigators. Effect of Amlodipine on the progression of atherosclerosis and occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-1510.
24. Nissen SE, Tuzcu FM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al for the CAMELOT investigators. Effects of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. *JAMA* 2004;292:2217-2226.
25. Leenen FHH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM et al for the ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical events in high risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension* 2006;48:374-84.
26. Mochizuki S, Dahlof B, Schimizu M, Ikekawaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I et al for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) : a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369:1431-1439.

27. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on Valsartan or Amlodipin : the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031.
28. Viberti G and Wheeldon NM.; for the MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with Valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:672-678.
29. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure : results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am heart J* 2005;149:548-557.
30. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure : Val-HeFT echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 970-974.
31. Mugellini A, Preti P, Destro M, Lazzari P, Rinaldi A, Perrone T et al. Valsartan Amlodipine combination and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive diabetic patients. *J.Hypertens* 2006;24, Supp 4: S5.
32. Poldermans D, Glazer R, Karagiannis s, Wernsing M, Kaczar J, Chiang YT et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of Amlodipine plus Valsartan compared with Lisinopril plus Hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin. Ther* 2007;29,2:1-11.