



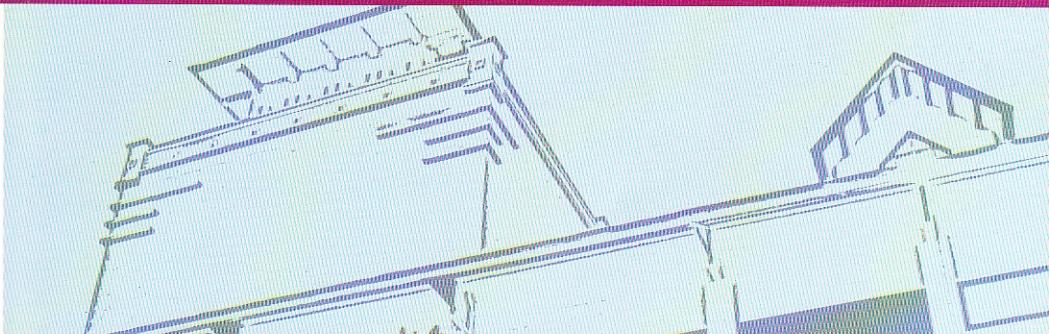
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNPAD / RSHS

N A S K A H L E N G K A P

**PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN VIII - 2009**

Editor :

**Rully M.A. Roesli
Augusta Y.L. Arifin
Hikmat Permana**



**Bandung, 17,18 dan 19 April 2009
Hotel Horizon Jl.Pelajar Pejuang Bandung**

SUSUNAN PANITIA

Penasihat	: Prof.H.Iman Supandiman,dr.,SpPD-KHOM Prof. Enday Sukandar, dr., SpPD-KGH. Prof. Hj. Erniati Suardi, dr., SpPD. SpJP. PhD. Prof. Dr. Hj. Siti Aminah A., dr., SpPD-KGEH. Prof. Dr. Sri Hartini KS Kariadi, dr., SpPD-KEMD. Prof. Dr. Zul Dahlan, dr., SpPD-KP. Prof. Dr. H. M. Rachmat Soelaeman, dr., SpPD-KGH. Prof. Dr. Rully M.A. Roesli, dr., SpPD-KGH.
Ketua Umum	: Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSRS/FKUP
Ketua Pelaksana	: Augusta Y.L.Arifin, dr., SpPD-KEMD.
Sekretaris	: Nanny Natalia, dr., SpPD. M. Kes. Yovita Hartantri, dr., SpPD.
Bendahara	: H. Rachmat Gunadi,dr., SpPD-KR. Ria Bandiara, dr., SpPD-KGH. Amaylia Oehadian, dr., SpPD-KHOM
Acara/sidang	: IGN Adhiarta, dr., SpPD. KEMD. Afiatin, dr., SpPD.
Seksi dana & Pameran	: Rubin S. Gondodiputro, dr., SpPD-KGH Indra Wijaya, dr.,SpPD
Seksi Ilmiah	
Koordinator	: Prof. Dr. Rully M.A. Roesli, dr., SpPD-KGH.
Anggota	: Prof. H. Iman Supandiman, dr., SpPD-KHOM. Prof. H. Enday Sukandar, dr., SpPD-KGH. Prof. Hj. Erniati Suardi, dr., SpPD. SpJP. Ph.D. Prof. Dr. Hj. Siti Aminah A., dr., SPPD-KGEH. Prof. Dr. Hj. Sri Hartini KS Kariadi, dr., SpPD-KEMD Prof. Dr. Zul Dahlan, dr., SpPD-KP. Prof. Dr. H. M. Rachmat Soelaeman, dr., SpPD-KGH H. Eko Antono, dr., SpPD. SpJP., Hadi Jusuf, dr., SpPD-KPTI Abdul Hadi, dr., SpPD-KGH, Muh.Apandi, dr., SpPD. MARS. Rachmat Gunadi, dr., SpPD-KR Hikmat Permana, dr.,SpPD-KEMD Uun Sumardi, dr., SpPD.
Seksi transportasi & Akomodasi	
Seksi Publikasi & dokumentasi	: Hikmat Permána, dr., SpPD-KEMD Miftahurachman, dr.,SpPD
Seksi Logistik	: Indra Wijaya, dr., SpPD, Andri Reza, dr.,SpPD
Seksi Konsumsi	: Lilik Sukesni, dr., SpPD
Seksi Keamanan	: Teddy Arnold Sihite, dr., SpPD

DAFTAR ISI

Pelajaran yang Didapat dari Penelitian Ontarget/Transcend Proteksi Terhadap Komplikasi Kardiovaskuler dan Ginjal	1
Rully Roesli	
Efek Metabolik Telmisartan pada Pasien Diabetes-Hipertensi	9
Augusta L.Arlifin	
Panduan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 Terkini	13
Augusta L.Arlifin	
Sejarah Metformin menjadi Terapi Awal pada Diabetes Tipe 2	19
Gatut Sembardji	
Peran Gabapentin pada Penatalaksanaan Nyeri Neuropati Diabetik	23
Adhiarta	
Pemberian Suspensi Trombosit dan Kortikosteroid Dalam Pengelolaan Penderita Demam Berdarah Dengue : Perlukah Selalu Diberikan ?	33
Primal Sudjana	
Theophylline / Aminophylline In Acute Asthma (Contra)	39
Arto Yuwono Soeroto	
Posisi Imdapril sebagai Renoproteksi pada Progresivitas Penyakit Ginjal Kronik	41
Ria Bandjara	
Pengelolaan Terkini Deep Vein Thrombosis	49
Rachmat Sumantri	
Sindroma Antifosfolipid : Pendekatan Diagnostik dan Terapi	59
Amaylia Oehadian	
Pentingnya Mematuhi Disiplin Profesi Kedokteran Dalam Praktik Sehari-Hari Ditinjau dari Aspek Profesi dan Aspek Hukum	71
Merdias Almatsler	
Direct Renin Inhibitor Wawasan Baru Dalam Pengelolaan Hipertensi	73
Rully Roesli	
Terapi Kombinasi sebagai Rililan untuk Mencapai Target Tekanan Darah	85
Augustine Purnomowati	
Peran Aciponektin pada Sindrom Metabolik	95
Hikmat Permana	
Terapi Kombinasi Glimepirid Dan Metformin	103
Sri Hartini Ks Karindi	
Perkembangan Mutakhir Peran Inhibitor DPP-IV pada Pengelolaan Diabetes Tipe 2	109
Sri Hartini Ks Kariadi	
Penatalaksanaan Gangguan Metabolik pada Penyakit Jantung Iskemik	117
Hikmat Permana	
Pengalaman Menjadi Internist Di Daerah (Masukan Untuk Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam)	121
E. Budi Enoch	
Pemilihan Antibiotika Spektrum Luas untuk Mengobati Penderita Infeksi Di Rumah Sakit	129
Primal Sudjana	

Konsep Pengobatan Ganda – Jalan Keluar untuk Mengurangi Risiko Kardiovaskular	133
<i>Erwan Martanto</i>	
Pengendalian Tekanan Darah dan Faktor-faktor lain yang Terkait	137
<i>Rully Roestli</i>	
Peranan Lecarnidipine pada Penatalaksanaan Hipertensi	147
<i>Rubin Surachno Gondodiputro</i>	
Manifestasi Klinis Dan Diagnosis Hemofilia	153
<i>Iman Supandiman</i>	
Pengelolaan Rasioanal Penderita Hemofilia	159
<i>Pandji Irani Flanza</i>	
Peran Hormon Inkretin dan Insulin Dalam Patogenesis DM Tipe 2	163
<i>Slamet Suyono</i>	
Penggunaan Keto Analog Sebagai Tambahan Nutrisi pada Pasien Dengan Penyakit Ginjal Kronis (PJK)	165
<i>Rubin Surachno Gondodiputro</i>	

TERAPI KOMBINASI SEBAGAI PILIHAN UNTUK MENCAPI TARGET TEKANAN DARAH

Augustine Purnomowati

Sub Bagian Kardiovaskular
Bagian / UPF Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNPAD / RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

ABSTRAK

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko atherosclerosis yang dapat dikontrol. Kerusakan organ target 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.

Panduan terapi dari *Joint National Committee (JNC) 7* mengajurkan untuk memulai pemberian obat antihipertensi kombinasi pada penderita dengan tekanan darah sistolik/diastolik $> 20/10$ mmHg diatas target atau penderita dengan risiko tinggi menurut *European Society Hypertension-European Society Cardiology (ESH-ESC)*.

Pemberian obat antihipertensi kombinasi, sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah, karena masing-masing obat bekerja dengan mekanisme yang berbeda (bekerja/menghambat lebih dari 1 tempat).

Berbagai obat antihipertensi kombinasi telah dikembangkan, khusus mengenai kombinasi Amlodipin (*calcium channel blocker/CCB*) dan Valsartan (*angiotensin T₁ receptor blocker/ARB*) dosis tetap, tampak bahwa kombinasi obat tersebut lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik dibandingkan terapi tunggal masing-masing obat. Uden perifer salah satu efek samping Amlodipin yang sering terjadi, dapat dikurangi dengan penambahan Valsartan yang mempunyai efek dilatasi vena. Begitu pula peningkatan aktifitas sistem renin-angiotensin (Renin-Angiotensin System/RAS) dan sistem syaraf simpatik karena Amlodipin, dapat ditekan oleh Valsartan. Untuk mencapai target tekanan darah, kombinasi kedua obat ini selain efektif, juga aman, dapat diterima dan meningkatkan kepuasan penderita.

Pendahuluan

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko yang meningkatkan angka kesakitan dan kematian penyakit kardiovaskular. Lawes dkk melaporkan kejadian stroke sebesar 62%, penyakit jantung iskemik 49%, penyakit jantung hipertensi 75% dan penyakit kardiovaskular lainnya sebesar 14%, yang terjadi pada penderita-penderita hipertensi yang tidak terkontrol^①.

Semakin bertambah usia persentase kejadian tekanan darah tinggi 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 Levington 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 10% karena stroke⁽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⁽⁸⁾, dasar pengetahuan yang kurang, keterbatasan waktu praktik 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.^(6,7,8,9)

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 enzyme inhibitor (ACEI)/diuretik, angiotensin T_1 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).



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



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

Terapi kombinasi antihipertensi.

Hipertensi essensial 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⁾.

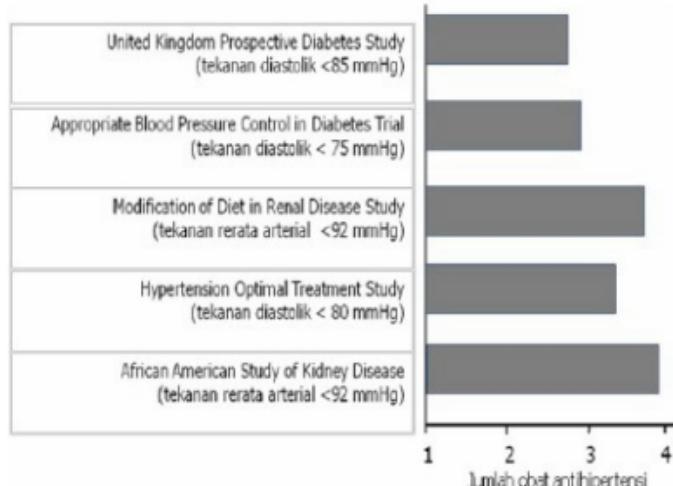
Sejarah perkembangan obat-obatan kombinasi antihipertensi diawali tahun 1960-an dengan diperkenalkannya obat kombinasi dosis tetap *Serpas* (merupakan kombinasi dari Reserpine-Hidralazin dan Hidroklortiazid) dan kombinasi Metildopa-Tiazid. Sepuluh tahun kemudian dikembangkan obat kombinasi penyekat Beta-Tiazid 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 protektif 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 sistem 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/ ketiautan penderita⁽¹⁷⁾.



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

Kombinasi Amlodipin dan Valsartan dalam terapi hipertensi.

Sebagai obat antihipertensi mekanisme kerja Amlodipin adalah menghambat influs 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 hidrostatis intrakapiler sehingga cairan intravaskular akan berpindah ke ruang interstital. Udem perifer merupakan efek samping terbanyak pada CCB terutama golongan dihidropiridin, yang lebih sering terjadi pada wanita, berhubungan dengan umur, jenis dan dosis CCB^(13,19). 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⁽⁹⁾.

Efek samping lainnya adalah sakit kepala, *flushing* (lihat tabel 1) dan poliuri karena natriuresis⁽¹⁸⁾. Penurunan sodium (akibat natriuresis) dan penurunan tekanan darah (akibat penurunan resistensi/vasodilatasi arteri) akan memicu aktifitas RAS dan sistem 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 placebo 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 placebo tampak Amlodipin dapat mengurangi frekuensi perawatan karena angina pektoris tidak stabil dan gagal jantung serta memperlambat progresifitas lesi⁽²⁰⁾.

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 placebo menunjukkan bahwa kejadian-kejadian kardiovaskular lebih rendah secara bermakna ($p = 0.003$) pada kelompok Amlodipin (16.6%) dibandingkan placebo (23.1%) dan tidak bermakna ($p=0.16$) bila dibandingkan Enalapril (20.2%)⁽²¹⁾.

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%⁽²²⁾. Kejadian diabetes avitan/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.⁽²⁾

Valsartan sebagai obat antihipertensi bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin T₁ (angiotensin T₁ receptor blocker). Tidak hanya efektif menurunkan tekanan darah, Valsartan pun dapat menurunkan kejadian kardiovaskular, mikro albuminuria, fibrosis atrium dan *remodeling* ventrikel kiri, *atrial fibrillation* (AF) serta kejadian diabetes *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 pektoris, 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 pektoris dan gagal jantung). Hal ini tidak dapat dijelaskan hanya oleh adanya perbedaan kontrol tekanan darah.⁽²⁵⁾

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, berpartisipasi 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%, $p=0.0015$).⁽²⁶⁾

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 pilih 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.⁽⁵⁾

Salah satu bentuk arritmia yang sering terjadi adalah AF, terdapat pada 6% subjek berusia > 65 tahun. Obat-obatan antiarritmia dan afan 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 studi penelitian piloh 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%.⁽²⁶⁾ 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⁽²⁷⁾. Mugellini A dkk menchukung 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 (1.3% vs 3.3%).⁽²⁸⁾

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%).⁽²⁹⁾

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 avitau baru, mengurangi mikroalbuminuria, aman/efek samping ringan, dapat diterima penderita dan dapat meningkatkan kepuasan 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, Elmefeld D , Dahlöf 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 potensial of thiazide type diuretic and beta blocker combination in patients with hypertension.J.Hypertens 2005;23:1777-1781.
15. Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide 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* 2001;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. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers : issues and practical significance. *J.Clin.Hypertens* 2003;5:330-335.
19. Sicca DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema : can it be resolved? *J.Clin.Hypertens* 2003;5:294-297.
20. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Huntinghake 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.
21. 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.
22. Leenen FHJH, Nwachukwu 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.
23. Mochizuki S, Dahlöf B, Schmizou M, Ikewaki 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.
24. 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 Amlodipine : the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Poldermans D, Glazer R, Karagiannis s, Wensing 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.