



Tinjauan atas *Angiotensin Receptor Blocker* Generasi Baru

Jane Cherub

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Angiotensin receptor blockers (ARB) yang bekerja menghambat reseptor AngII-AT1 secara selektif direkomendasikan sebagai agen antihipertensi lini pertama. Saat ini terdapat 8 varian ARB di pasaran. Selain efek antagonisasinya terhadap AT1, ARB generasi baru memiliki mekanisme tambahan yang dapat menarget hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan diabetes. ARB generasi baru juga memblokir reseptor endotelin, berfungsi sebagai donor oksida nitrat, menghambat aktivitas *neprilysin* dan meningkatkan kadar peptida natriuretik, atau merangsang *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ). ARB generasi baru dapat memiliki nilai klinis dan manfaat terapeutik lebih besar daripada hanya melalui penghambatan reseptor AT1.

Kata Kunci: *Angiotensin Receptor Blocker*, antihipertensi, ARB

ABSTRACT

Angiotensin receptor blockers (ARBs) works by selectively blocking AngII-AT1 receptors; it is recommended as a first-line antihypertensive agent. Currently there are 8 variants of ARB in the market. In addition to its AT1 antagonist effect, new generation of ARB can have additional mechanisms on hypertension, cardiovascular disease and diabetes. New generation ARBs also block endothelial receptors, as nitric oxide donors, inhibit neprilysin activity and increase levels of natriuretic peptides, or stimulate peroxisome proliferator-activated gamma receptors (PPAR γ). New generation of ARBs can have considerable clinical value and provide greater therapeutic benefits. **Jane Cherub. Review on New-generation Angiotensin Receptor Blocker**

Keywords: Angiotensin Receptor Blocker, antihypertensive, ARB

PENDAHULUAN

Angiotensin receptor blocker (ARB) atau dikenal juga dengan *angiotensin II antagonist* (AIIA) merupakan obat antihipertensi yang bekerja menghambat secara spesifik reseptor Angiotensin II-AT1. ARB telah digunakan sejak tahun 1995 dan diketahui efektif dengan profil tolerabilitas sangat baik. ARB telah terbukti berpengaruh terhadap kesakitan (morbiditas) dan kematian (mortalitas) gagal jantung dan penyakit ginjal kronik, terutama jika dikaitkan dengan diabetes melitus tipe 2.^{1,2}

OBAT PENGHAMBAT SISTEM RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON

Terdapat 2 kelas obat antihipertensi yang menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (*renin angiotensin aldosterone system*/RAAS), yaitu *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dan *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI). Kedua agen penghambat RAAS tersebut (ARB & ACEI) memiliki efek perlindungan pembuluh

darah dengan meningkatkan fungsi endotel dan mencegah *remodeling* pembuluh darah.^{3,4} RAAS telah menjadi kategori obat antihipertensi yang paling sering digunakan dalam periode 1999-2002.^{3,4}

Penyebab dasar penyakit kardiovaskular adalah aterosklerosis, proses inflamasi kronis yang manifestasi klinisnya penyakit arteri koroner, penyakit arteri karotis, atau penyakit arteri perifer. Oleh karena itu, pengembangan rejimen pengobatan yang dapat memperlambat atau bahkan membalikkan proses aterosklerosis sangat penting.⁶

Aterogenesis diprakarsai oleh cedera endotel akibat stres oksidatif yang terkait dengan faktor risiko kardiovaskular termasuk diabetes melitus, hipertensi, merokok, dislipidemia, obesitas, dan sindrom metabolik. Mengingat RAAS memainkan peranan kunci dalam respons inflamasi vaskular, agen penghambat RAAS (ACEI dan ARB) dapat memperlambat

proses inflamasi dan perkembangan penyakit.⁶

Berkurangnya bioavailabilitas nitrat oksida (NO) memiliki peran penting dalam proses disfungsi endotel dan hipertensi. Oleh karena itu, agen yang meningkatkan NO dan mengurangi stres oksidatif, seperti ARB dan ACEI, dapat mengganggu proses aterosklerosis. Studi menunjukkan bahwa antagonisme reseptor tipe 1 angiotensin II dengan ARB meningkatkan fungsi endotel dan mengurangi aterogenesis.⁶

Renin, diproduksi oleh sel-sel *juxtaglomerular* ginjal mengubah angiotensinogen menjadi A-I. Angiotensinogen adalah *alpha-2-globulin* yang terutama diproduksi oleh hati. A-I secara biologis tidak aktif dan diaktifkan oleh ACE, terutama diproduksi oleh paru untuk membentuk A-II. A-II bekerja pada reseptor A-II. Reseptor angiotensin tipe 1 (AT1) mengatur sebagian besar efek fisiologis. Efek aktivasi RAAS meliputi vasokonstriksi, peningkatan

Alamat Korespondensi email: jane.cherub@gmail.com



tekanan darah arteri, peningkatan kontraktilitas miokardium, retensi natrium dan air yang kemudian meningkatkan volume sirkulasi efektif. Blokade renin-angiotensin-aldosteron dapat dicapai dengan *direct renin inhibitor*, ACEI, ARB, dan AA (*aldosterone antagonist*). A-II juga dapat diproduksi oleh jalur-jalur alternatif oleh enzim seperti *chymase* dan *cathepsin G*, yang membentuk dasar 'pelarian A-II'. Hal ini juga merupakan rasional penggunaan sistem *double* blokade oleh ACEI dan ARB.

sisi lain, *azilsartan medoxomil* secara struktural mirip candesartan kecuali memiliki 5-oxo-1, 2, 4-oxadiazole sebagai pengganti cincin tetrazole.²

angiotensin (RAS), mengobati hipertensi dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.

Manfaat Potensial ARB Melampaui Efek Antihipertensi

Angiotensin receptor blockers (ARB) adalah obat yang ditoleransi baik, diketahui bermanfaat menghambat aktivitas sistem renin-

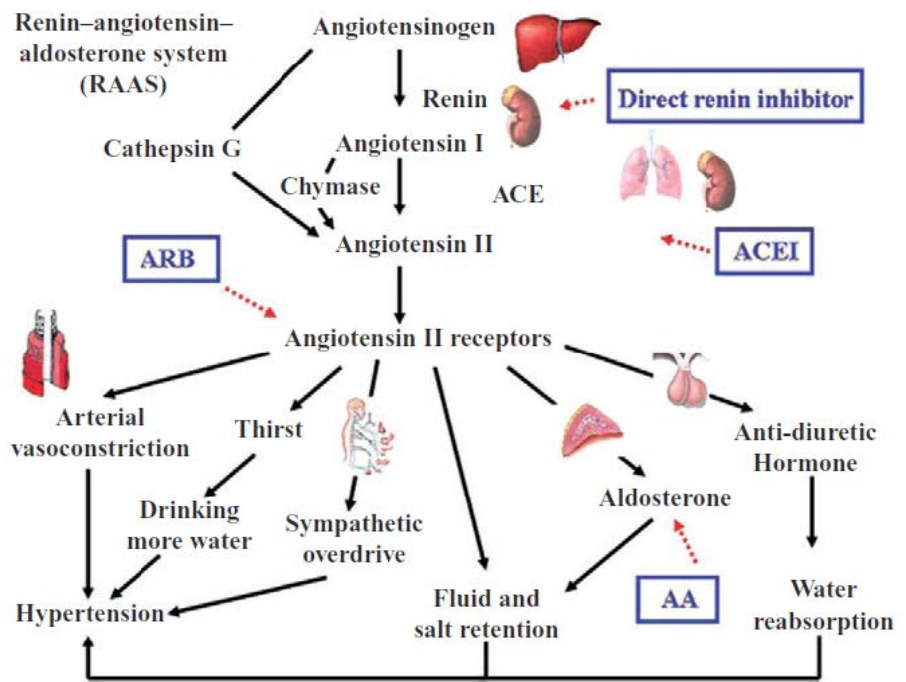
Namun, penghambatan RAS tidak mengontrol semua mekanisme patofisiologi hipertensi atau risiko kardiovaskular; banyak pasien terus menderita kejadian kardiovaskular dan gangguan metabolik meskipun diterapi dengan ARB, ACEI, atau keduanya.¹⁰ Akhir-akhir ini, ditemukan bahwa molekul

Angiotensin Receptor Blocker (ARB)

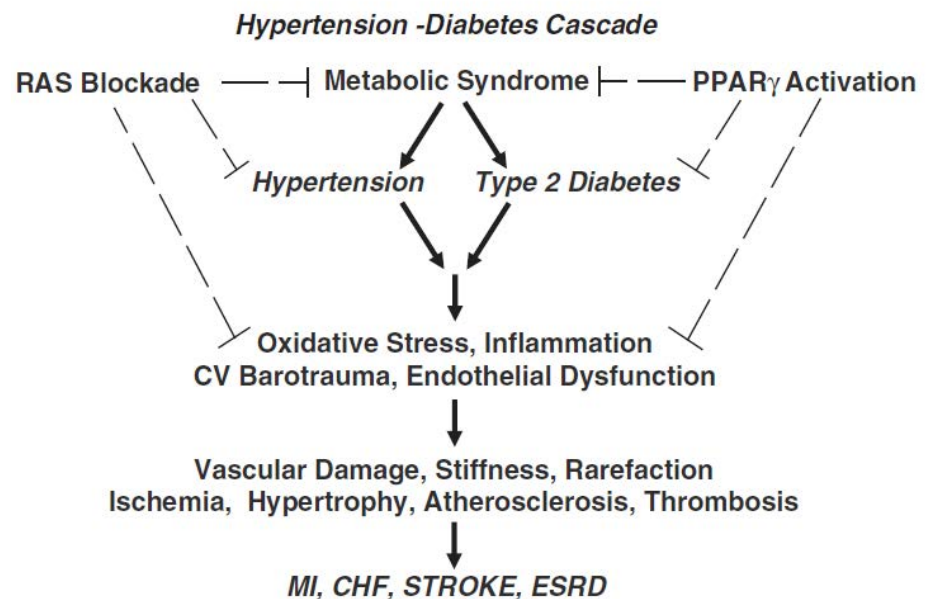
ARB termasuk obat antihipertensi lini pertama (*first line*) yang direkomendasikan untuk permulaan terapi antihipertensi (selain diuretik, *calcium channel blocker* [CCB], dan ACEI).^{7,8} Individu dewasa dengan hipertensi yang diterapi dengan ARB lebih dapat mencapai sasaran tekanan darah dibandingkan β -blockers ataupun diuretik.⁹ Efek klinis ARB terutama dari kemampuan selektif memblokir interaksi Ang II dengan reseptor AT1 di jaringan sasaran, seperti arteriol aferen dan eferen ginjal, otot polos pembuluh darah, dan zona glomerulosa kelenjar adrenal. ARB memblokir aksi Ang II terlepas dari tempat asalnya (jalur ACE atau non-ACE) tetapi tidak menghambat kerja hemodinamik dan metabolik yang menguntungkan dari peptid aktif biologis lainnya seperti bradikinin dan angiotensin(1-7) [Ang-(1-7)], serta tidak mengubah metabolisme peptida aktif biologis lain (misalnya, bradikinin) yang dapat berkontribusi pada terjadinya efek samping ACEI (misalnya, batuk).¹

Saat ini terdapat 8 varian ARB di pasaran, yaitu losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan, dan *azilsartan medoxomil* (urutan berdasarkan kronologi pengembangan obat dari yang terdahulu ke terbaru). Kedelapan ARB tersebut disetujui untuk digunakan di AS dan Eropa.

ARB merupakan senyawa non-peptida yang ditandai dengan kepemilikan gugus *biphenyl*, *tetrazole*, *benzimidazole*, atau *non-biphenyl non-tetrazole*. Candesartan, olmesartan, irbesartan, losartan, dan valsartan memiliki struktur *tetrazolo-biphenyl* yang sama, candesartan dan telmisartan memiliki gugus *benzimidazole* yang sama, dan eprosartan memiliki struktur kimia *non-biphenyl, nontetrazole*. Dengan pengecualian irbesartan, semua ARB aktif memiliki gugus asam karboksilat bebas. Di



Gambar 1. Sistem renin-angiotensin-aldosteron (*renin angiotensin aldosterone system/RAAS*).⁵



Gambar 2. Kaskade hipertensi-diabetes.¹⁰



dapat dirancang untuk lebih dari sekedar memblokir reseptor AT1 dan dapat menarget mekanisme tambahan dari hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan diabetes. Secara lebih spesifik, ARB generasi baru tidak hanya antagonis reseptor AT1, tetapi juga memblokir reseptor endotelin, sebagai donor oksida nitrat, menghambat aktivitas *neprilysin* dan meningkatkan kadar peptida natriuretik, atau merangsang *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ).¹⁰

ARB Generasi Baru yang Mempengaruhi PPAR γ

Penghambatan RAS diyakini memiliki efek positif pada metabolisme glukosa;^{10,11} namun, besarnya efek cenderung tergantung sifat gangguan. Dalam beberapa kondisi, penghambatan RAS dianggap meningkatkan penanganan glukosa setidaknya sebagian, dengan meningkatkan aliran darah jaringan dan penghantaran glukosa ke jaringan otot rangka untuk diekstraksi dan metabolisme.^{10,11} Jadi, pada situasi metabolisme glukosa perifer terganggu signifikan karena berkurangnya perfusi jaringan seperti pada gagal jantung kongestif, obat penghambat RAS meningkatkan fungsi mikrosirkulasi dan dapat meningkatkan metabolisme glukosa. Hal ini sebagian menjelaskan efek antidiabetes ARB candesartan pada pasien gagal jantung dalam uji CHARM tetapi tidak mengurangi risiko diabetes *onset* baru.^{10,12}

ARB yang mampu meningkatkan metabolisme glukosa melalui mekanisme seperti agonisme PPAR γ parsial, dan bukan sekedar penghambatan RAS, mungkin menjanjikan manfaat perlindungan terhadap diabetes *onset* baru lebih besar pada pasien tanpa gagal jantung. Meta-analisis menunjukkan efek antidiabetes telmisartan pada pasien risiko tinggi penyakit kardiovaskular tanpa gagal jantung.¹⁰

ARB Generasi Baru Penghambat Aktivitas Neprilysin

Neprilysin (juga disebut *neutral endopeptidase* atau NEP) adalah *zinc metallopeptidase* terikat-membran yang memetabolisme sejumlah kecil peptida vasoaktif yang terlibat dalam homeostasis tekanan darah, termasuk peptida natriuretik dan bradikinin.¹³ Sebagai peptida natriuretik yang memiliki sifat vasodilator, natriuretik, dan diuretik, penghambatan farmakologis *neprilysin* dihipotesiskan dan secara eksperimental mempotensiasi aktivitas peptida natriuretik, menghasilkan efek menurunkan tekanan darah. Efek penghambat *neprilysin* untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung, dan aktivitas antihipertensinya ditunjukkan dalam sejumlah uji klinis.¹³ Namun, potensi penuh penghambatan *neprilysin* hanya diwujudkan dalam kombinasi dengan penghambatan enzim pengonversi angiotensin (ACE), berupa penemuan dan pengembangan *vasopeptidase inhibitor*, senyawa yang menggabungkan *neprilysin* dan aktivitas penghambatan ACE dalam molekul kecil tunggal.^{13,14}

ARB Generasi Baru Penghambat Reseptor Endothelin

Endothelin-1 adalah peptida vasokonstriktor sangat kuat dan kelainan regulasinya dapat berkontribusi pada naiknya tekanan darah. Aksi *endothelin-1* dimediasi oleh dua reseptor *G-protein coupled*, reseptor endotelin ET_A dan ET_B, yang diekspresikan di otot polos dan di sel-sel endotel pembuluh darah.¹⁵ Tiga antagonis reseptor *endothelin* telah disetujui dan digunakan untuk pengobatan hipertensi arteri paru: *bosentan*, *sitaxentan* dan *ambrisentan*.^{15,16}

ARB Generasi Baru Donor NO

Nitric oxide (NO) adalah molekul gas pemberi sinyal poten dengan kimia dan biologi yang kompleks. NO dihasilkan oleh sejumlah jenis

sel sebagai respons atas berbagai rangsangan, dan karena waktu paruhnya sangat pendek dan rentang kegiatan terbatas secara spasial dianggap sebagai molekul lokal pensinyalan autokrin dan parakrin dengan manfaat dan efek *downstream* yang merusak, tergantung lokalisasi dan konsentrasi efektif.¹⁷ NO diproduksi oleh sel endotel pembuluh darah, dan diidentifikasi pada tahun 1986 sebagai faktor relaksasi turunan-endotel.¹⁸ Kerja NO terutama dimediasi oleh aktivasi sejumlah enzim *guanylate cyclase*, yang mengkatalisasi enzim *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dari GTP, menghasilkan aktivasi sejumlah protein kinase tergantung-cGMP yang memediasi efek *downstream*.¹⁷ Pada manusia, NO telah terbukti memiliki peran utama dalam modulasi tonus pembuluh darah, aktivitas antitrombotik, serta efek perlindungan jantung dan ginjal.¹⁸ Disregulasi sistem NO terkait dengan penyakit kardiovaskular, dan pengurangan bioaktivitas NO dapat menjadi faktor penentu penting terjadinya disfungsi endotel dan hipertensi.^{17,18}

SIMPULAN

Angiotensin receptor Blocker (ARB) direkomendasikan sebagai agen antihipertensi lini pertama yang bekerja menghambat reseptor AngII-AT1 secara selektif. ARB generasi baru memiliki manfaat menguntungkan di samping efek antagonisasinya terhadap AT1. Telah dirancang kelas baru ARB yang multifungsi dengan aktivitas farmakologis selain antagonisme reseptor AT1. Molekul semacam itu dapat menarget beberapa jalur patofisiologi penyakit kardiovaskular dan diabetes selain *upregulation* sistem renin-angiotensin semata. ARB generasi baru dapat memiliki nilai klinis dan manfaat terapeutik lebih besar daripada molekul yang hanya bekerja melalui penghambatan reseptor AT1.

Tabel. Karakteristik farmakologis obat-obat golongan ARB.²

ARBs	Half-Life (h)	tmax(h)	Bioavailability	Route of elimination: renal (R) biliary/fecal (B)	Food Interaction	Drug Interaction ϕ	cyp Metabolism
Losartan*	2	1-1.5	33%	35% R ; 60% B	Yes**	Rifampin, fluconazole	2C9, 3A4
Candesartan cilexetil	9	2-5 ^s	42%	33% R ; 67% B	No	None	2C9 (negligible)
Eprosartan	5-9	1-3	63%	7% R ; 90% B	Yes \ddagger	None	No
Irbesartan	11-15	1.3-3	60-80%	20% R ; 80% B	No		2C9, 3A4 (negligible)
Telmisartan	24	0.5-1	43%	<1% R ; >97% B	No	Digoxin	No
Valsartan	6	2-4	23% (capsule) 50% (solution)	13% R ; 83% B	Yes ^s	None	2C9 (weak)
Olmесartan medoxomil	12-14	1.7-2.5	26%	35-50% R ; 50-65% B	No	None	No
Azilsartan medoxomil	12	1.5-3	60%	42% urine ; 55% B	No	None	2C9, CYP2B6 (negligible), CYP2C8 (negligible)



DAFTAR PUSTAKA

1. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):121–8.
2. Abraham HMA, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015;38(1):33–54.
3. Neutel JM. Prescribing patterns in hypertension: The emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(8):2389–401.
4. Oparil S, Weber M. Angiotensin receptor blocker and dihydropyridine calcium channel blocker combinations: an emerging strategy in hypertension therapy. *Postgrad Med.* 2009;121(2):25–39.
5. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam Y-Y. Renin–angiotensin–aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol.* 2010;160(6):1273–92.
6. Mason RP. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: Focus on olmesartan medoxomil. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:405–16.
7. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Oct 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165516>
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison HC, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018 23;138(17):426–83.
9. Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther.* 2011;33(9):1190–203.
10. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res.* 2009;32(10):826–34.
11. Jamerson KA, Nesbitt SD, Amerena JV, Grant E, Julius S. Angiotensin mediates forearm glucose uptake by hemodynamic rather than direct effects. *Hypertension* 1996; 27: 854–8.
12. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
13. Turner AJ. Nephilysin. In: Barrett AJ, Rawlings D, Woessner JF (eds). *Handbook of proteolytic enzymes.* Elsevier: London; 2004, 419–p26.
14. Weber MA. Vasopeptidase inhibitors. *Lancet* 2001; 358: 1525–32.
15. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, Pollock DM, Schiffrin EL, Webb DJ. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. *Hypertension* 2008; 52: 452–9.
16. Mucke HA. Pulmonary arterial hypertension: on the way to a manageable disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 957–962.
17. Stuart-Smith K. Demystified. Nitric oxide. *Mol Pathol.* 2002; 55: 360–6.
18. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis,* 1995; 38: 87–104.