

REVIEW: EFEK *ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACEI)* DAN *ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (ARB)* SEBAGAI KARDIOPROTEKTOR TERHADAP CARDIOVASCULAR EVENTS

Agatha V. Purwaningtyas¹, Melisa I. Barliana^{2,3}

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Indonesia

²Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

³Pusat Unggulan IPTEK Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Indonesia

agatha20001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 31/07/2021, diterima 22/12/2021

ABSTRAK

Sebagai obat kardioprotektif, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)* dan *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* digunakan untuk mencegah penyakit kardiovaskular dan mengontrol tekanan darah. Meskipun telah banyak penelitian yang mempelajari efek ACEI dan ARB, kesetaraan efektivitas antara ACEI dan ARB masih menjadi perdebatan. ACEI diyakini lebih efektif dibandingkan ARB pada berbagai pasien dengan penyakit kardiovaskular. Artikel ini mengulas mekanisme efek ACEI dan ARB sebagai kardioprotektor, serta perbandingan efek ACEI dan ARB terhadap *cardiovascular events*. Penelusuran artikel dilakukan melalui *google scholar* dan NCBI. ACEI bekerja dengan menghambat pembentukan angiotensin II yang mampu menyebabkan disfungsi endotel, trombosis, inflamasi, vasokonstriksi, remodeling, dan disrupsi plak. ARB memberikan hambatan pada terjadinya ikatan antara angiotensin II, baik yang diproduksi dari jalur ACE maupun non-ACE dengan reseptor angiotensin II subtipe 1 (AT1), sehingga ARB lebih efektif dalam mengendalikan tekanan darah. Namun, ARB tidak mengurangi kadar angiotensin II dalam tubuh. ACEI dan ARB tidak berbeda signifikan dalam pencegahan *cardiovascular events*. ACEI merupakan pilihan pertama, sedangkan ARB digunakan pada intoleransi ACEI karena ARB dapat ditoleransi lebih baik dan dikaitkan dengan kepatuhan pengobatan yang lebih besar.

Kata Kunci: ACEI, ARB, kardioprotektor, *cardiovascular events*.

ABSTRACT

As cardioprotective drugs, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) and Angiotensin Receptor Blocker (ARB) are used to prevent cardiovascular disease and control blood pressure. Although many studies have been conducted to study the effects of ACEI and ARB, the similarity of effectiveness between ACEI and ARB is still being debated. ACEI are believed to be more effective than ARB in various patients with cardiovascular disease. This article reviews the mechanism of the effects of ACEI and ARB as cardio-protectors, as well as a comparison of the effects of ACEI and ARB on cardiovascular events. The article search was conducted using Google Scholar and NCBI. ACEI inhibit the formation of angiotensin II which can cause endothelial dysfunction, thrombosis, inflammation, vasoconstriction, remodeling, and plaque disruption. ARB inhibit the binding of angiotensin II, both produced from the ACE and non-ACE pathways to the angiotensin II subtype 1 (AT1) receptor; therefore ARB are more effective in controlling blood pressure. However, ARB do not reduce levels of angiotensin II in the circulation. There is no significantly difference of ACEI and ARB in the prevention of cardiovascular events. ACEI are the first choice, whereas ARB are used in ACEI intolerance because ARB are better tolerated and associated with better adherence.

Keywords: ACEI, ARB, cardio-protector, *cardiovascular events*.

PENDAHULUAN

Obat kardioprotektif merupakan obat dengan mekanisme dan cara kerja yang berkontribusi dalam menjaga metabolisme, struktur, serta fungsi jantung dan pembuluh darah. Obat kardioprotektif dapat mengurangi bahkan mencegah kerusakan miokard (Simko, 2018). Terapi dengan obat kardioprotektif pasca infark miokard sangat penting untuk meningkatkan prognosis (Gunnell *et al*, 2015). β -blocker, statin, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), dan antiplatelet termasuk dalam obat kardioprotektif (Gielen *et al*, 2015). Penggunaan aspirin, β -blocker, ACEI/ARB, dan statin mampu mengurangi risiko kejadian kardiovaskular berulang pada pasien dengan riwayat infark miokard (Antman *et al*, 2004 dan Smith *et al*, 2006).

Pedoman tatalaksana terapi secara konsisten merekomendasikan penggunaan ACEI dan ARB pada pasien dengan gangguan arteri koroner. ACEI/ARB berguna dalam mengurangi *remodelling* dan kematian pascainfark miokard (Perki, 2018). Sejumlah penelitian menunjukkan ACEI dan ARB sama efektif dalam menurunkan *cardiovascular events* (Yusuf *et al*, 2008; Yang *et al*, 2014; Dimou *et al*, 2018). *Cardiovascular events* merupakan istilah yang digunakan untuk gabungan dari berbagai efek samping yang berhubungan dengan sistem kardiovaskular, seperti kematian akibat masalah kardiovaskular, diagnosis penyakit jantung iskemik, infark miokard, stroke, hospitalisasi atau prosedur revaskularisasi (Stanek *et al*, 2007).

Meskipun telah banyak penelitian yang mempelajari efek ACEI dan ARB, kesetaraan efektivitas antara ACEI dan ARB masih menjadi perdebatan. ACEI diyakini lebih efektif dibandingkan ARB pada berbagai pasien dengan penyakit kardiovaskular (Strauss *et al*, 2017).

ACEI secara signifikan menurunkan mortalitas bila dibandingkan dengan plasebo, tetapi ARB tidak menunjukkan manfaat tersebut (Bangalore *et al*, 2016). Penelitian lain menunjukkan efek klinis kardiovaskular yang merugikan lebih rendah pada penggunaan ARB dibandingkan dengan ACEI (Ko *et al*, 2019). Artikel ini mengulas mekanisme efek ACEI dan ARB sebagai kardioprotektor, serta perbandingan efek ACEI dan ARB terhadap *cardiovascular events*.

METODE

Review artikel berisi kajian atas pengetahuan, gagasan, maupun temuan yang telah dipublikasikan. Sejumlah artikel yang dihimpun berdasarkan hasil penelusuran melalui *Google Scholar* dan NCBI dengan periode publikasi dari tahun 2000 – 2019. Kata kunci yang digunakan yaitu ‘*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*’, ‘ACEI’, ‘*Angiotensin Receptor Blocker*’, ‘ARB’, ‘*ACEI and ARB in cardiovascular event*’, ‘*Comparison of ACEI and ARB in cardiovascular event*’, ‘*ACEI and ARB as cardioprotective drugs*’. Hasil penelusuran kemudian disajikan secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

ACEI dan ARB merupakan obat yang bekerja sebagai penghambat pada *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) (Gielen *et al*, 2015). RAAS memainkan peran penting dalam regulasi tekanan darah. Produksi renin menjadi langkah awal dalam rantai reaksi RAAS. Renin merupakan suatu protein enzim yang diproduksi oleh sel juxtaglomerular di ginjal. Produksi renin dirangsang oleh adanya penurunan tekanan arterial ataupun penurunan tekanan perfusi ginjal (Schneider, 2005). Renin mengkatalis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensin I kemudian dihidrolisis

oleh *enzim angiotensin converting* (ACE) menjadi angiotensin II. Pada akhir proses, angiotensin II akan bekerja pada korteks suprarenal yang melepaskan aldosteron. Aldosteron merupakan vasokonstriktor poten yang dapat menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium oleh tubulus distal dan meningkatkan cairan ekstraseluler. Hal ini menyebabkan terjadinya retensi cairan, meningkatkan volume cairan ekstraselular, dan meningkatkan tekanan arteri (Gielen *et al*, 2015; Schneider, 2005).

ACEI bertindak sebagai penghambat ACE dalam mengkonversi angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga angiotensin II tidak terbentuk dan efek vasokonstriksi tidak terjadi (Gielen *et al*, 2015). Proses inhibisi tersebut menyebabkan vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. Vasodilatasi berdampak pada penurunan tekanan darah, sedangkan berkurangnya aldosteron berdampak pada peningkatan reabsorpsi air dan natrium pada ginjal, serta retensi kalium (Nafrialdi, 2007).

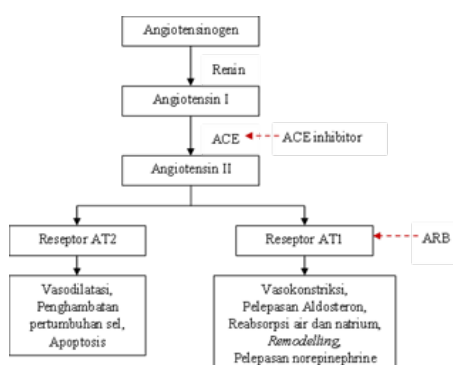
ACE selain mengkatalis pembentukan angiotensin II juga mengkatalis degradasi bradikinin. Berbeda dengan angiotensin II, bradikinin memberikan efek vasodilatasi, anti-inflamasi, menurunkan ROS, dan anti-fibrinolitik serta anti-trombotik. Manfaat dari bradikinin tersebut dimediasi oleh pelepasan Nitrit Oksida (NO) yang diinduksi bradikinin. NO merupakan faktor vasodilatasi pada jaringan yang menjadi

pengatur utama fungsi endothelium (Taddei *et al*, 2016). Ketidak-seimbangan angiotensin II dan bradikinin dengan meningkatnya kadar angiotensin II dan berkurangnya kadar bradikinin akibat overekspresi ACE pada akhirnya menyebabkan disfungsi endotel. Dengan mentargetkan ACE, obat ACEI tidak hanya menghambat pembentukan angiotensin II, melainkan juga berperan meningkatkan ketersediaan dan mencegah degradasi bradikinin (Ancion *et al*, 2019).

ACEI memiliki beberapa kelemahan antara lain (Elliott, 2000):

1. Inhibitor kompetitif terhadap ACE menghasilkan peningkatan kadar renin dan angiotensin I yang dapat meniadakan efek blokade dari ACE
2. ACE adalah enzim yang tidak spesifik karena memiliki substrat selain angiotensin I yaitu bradikinin dan takikinin, sehingga penghambatan ACE juga dapat menghambat substrat lainnya
3. Angiotensin II tetap dapat diproduksi melalui jalur non-ACE
4. Adanya efek samping, baik yang spesifik berhubungan dengan efek inhibitor ACE maupun tidak berhubungan dengan blokade angiotensin II

ARB memiliki sifat yang mirip dengan ACEI, tetapi dengan profil tolerabilitas yang lebih baik. ARB bekerja dengan memblokir reseptor



Gambar 1. Mekanisme ACEI dan ARB

angiotensin II sub tipe I (AT1) (Gielen *et al*, 2015). ARB bekerja sebagai antagonis kompetitif pada reseptor angiotensin II, sehingga meniadakan ikatan antara angiotensin II dengan reseptornya. Hal ini mengakibatkan efek angiotensin II yang dapat menginduksi vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, pelepasan katekolamin, pelepasan arginin vasopresin, reabsorpsi cairan, dan respon hipertrofi tidak terjadi (Burnier, 2001). ARB memberikan penghambatan angiotensin II yang lebih lengkap dengan berinteraksi secara selektif dengan lokasi reseptor (Elliott, 2000).

Mekanisme Efek ACEI sebagai Kardioprotektif pada Cardiovascular Events

A. Efek pada Vasokonstriksi

ACEI dapat mengurangi jumlah angiotensin II yang ada di sirkulasi darah. Mekanisme tersebut mendorong terjadinya vasodilatasi dan mengurangi resistensi vaskular sistemik (Brown dan Vaughan, 1998). Berkurangnya angiotensin II juga mengurangi pembentukan aldosteron, sehingga dapat menurunkan retensi natrium (Weiss *et al*, 2001).

B. Efek pada Endotelium

Endotelium memiliki peran penting dalam menjaga kondisi pembuluh darah. Endotelium berfungsi dalam pengaturan *vascular tone*, koagulasi, pertumbuhan dan kematian sel, serta migrasi leukosit. Fungsi endothelium dipengaruhi oleh keseimbangan antara vasodilator (seperti nitrit oksida/NO) dan vasokonstriktor (seperti Angiotensin II). Peningkatan kadar angiotensin II pada endotelium akan menstimulasi NADH dan NADPH oksidase yang menyebabkan terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS mengakibatkan terjadinya kondisi stress oksidatif pada endothelium. Kondisi tersebut menyebabkan disfungsi endotel, pertumbuhan

sel, dan memicu inflamasi yang dapat berdampak pada terjadinya inflamasi vaskular dan thrombosis (Schneider, 2005; Ghiadoni *et al*, 2003). ACEI mampu mengurangi produksi angiotensin II, sehingga fungsi endothelium dapat dipertahankan.

C. Efek pada Trombosis dan Agregasi Platelet

Angiotensin II menginduksi ketidakseimbangan fibrinolitik dengan stimulasi pada penghambat aktivator plasmin-1 (PAI-1) yang meningkatkan kemungkinan trombosis (Fogari *et al*, 2002). Sebaliknya, bradikinin meningkatkan konsentrasi aktivator plasminogen jaringan dan fibrinolisis (Minai *et al*, 2001). Penggunaan ACEI mampu meningkatkan keseimbangan fibrinolitik pada pasien dengan penyakit arteri koroner. Endotelium berperan penting dalam melindungi pembuluh darah terhadap trombosis intravaskular dengan menghambat aktivasi trombosit. Proses tersebut dapat dimodifikasi oleh ACEI, sedangkan candesartan (ARB) tidak mempengaruhi sifat antiplatelet endotel (Kishi *et al*, 2003).

D. Efek pada Iskemik Jantung

Saat terjadi iskemik miokard, sistem saraf simpatik diaktifkan dengan peningkatan norepinefrin dan epinefrin. Peningkatan kadar neurohormon yang bersirkulasi tersebut akan menyebabkan vasokonstriksi sistemik. Di sisi lain, tekanan darah menjadi salah satu penentu utama kebutuhan oksigen miokard. Ketika tekanan darah meningkat, *afterload* ventrikel kiri akan meningkat pula. Hal ini membentuk suatu rantai dimana aktivasi neurohormon yang diinduksi iskemia menghasilkan vasokonstriksi sistemik, peningkatan tekanan darah, peningkatan *afterload*, dan peningkatan kebutuhan oksigen miokard. ACEI terbukti dapat membatasi aktivasi neurohormon tersebut dan vasokonstriksi selama iskemik (Bertrand, 2004).

E. Efek Aterogenesis

Angiotensin II berkontribusi pada pengembangan aterosklerosis melalui berbagai mekanisme. Angiotensin II dapat menstimulasi produksi enzim matrix metalloproteinase (MMP). MMP dapat merusak matriks ekstraselular pada plak, sehingga mempengaruhi stabilitas dan disrupti plak. ACEI dapat meminimalisir terjadinya mekanisme tersebut melalui penghambatan pembentukan angiotensin II (Loftus *et al*, 2003; Schneider, 2005).

F. Efek pada Struktur Jantung dan Vaskuler

ACEI berguna dalam mengurangi remodeling dan menurunkan angka kematian pasien pasca infark miokard. Remodeling pada dasarnya merupakan mekanisme perlindungan. Namun, remodeling kemudian menyebabkan hipertrofi jantung yang tidak tepat dan fungsi jantung berkurang. Hal ini akhirnya mengakibatkan gagal jantung dan kematian (Bertrand, 2004).

G. Efek pada Stroke

Peningkatan tekanan darah adalah faktor risiko kausal untuk terjadinya *stroke*, sehingga penurunan tekanan darah oleh obat hipertensi dapat mengurangi risiko stroke (Neal *et al*, 2000). *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) menemukan adanya penurunan 32% risiko *stroke* dan 20% penurunan risiko IM pada pasien yang diberikan ramipril dibandingkan dengan plasebo. Hal ini berhubungan dengan adanya penurunan tekanan darah sebesar 3,3/1,4 mmHg (HOPE, 2000).

Mekanisme Efek ARB sebagai Kardioprotektif pada Cardiovascular Events

Tidak seperti ACEI, ARB tidak mengurangi jumlah angiotensin II pada sirkulasi. ARB

memblokir reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) (Burnier, 2001). Ketika memblokir reseptor AT1, ARB dapat sekaligus merangsang reseptor angiotensin II sub tipe 2 (AT2). Efek stimulasi reseptor AT2 oleh ARB (valsartan) yang diamati pada tikus yaitu menghambat penebalan arteri koroner dan fibrosis perivaskular. Selain itu, valsartan melemahkan ekspresi *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 β (IL-1β), serta infiltrasi leukosit dan makrofag, sehingga dapat menghambat inflamasi pada pembuluh darah yang cedera (Wu *et al*, 2001).

ARB tidak secara langsung mempengaruhi bradikinin. Namun, ARB dapat meningkatkan pelepasan NO dan menghambat degradasinya (Munger, 2011). Valsartan yang digunakan pada pasien hipertensi mampu meningkatkan fungsi vaskular dan bioaktivitas NO (Klingbeil *et al*, 2002 dan Klingbeil *et al.*, 2003). Pasien aterosklerosis yang menggunakan losartan secara signifikan mengalami peningkatan dilatasi koroner. Mekanisme tersebut dimediasi oleh adanya perbaikan disfungsi endotel sebagai akibat dari peningkatan bioaktivitas NO (Prasad *et al*, 2001).

Hasil meta-analisis dari 20 uji klinis menunjukkan bahwa ARB memberikan manfaat terhadap pencegahan *stroke* bila dibandingkan dengan plasebo (Lu *et al*, 2009). Turnbull *et al*, (2003) melakukan tinjauan sistematis yang melibatkan empat percobaan dan menemukan bahwa risiko *stroke* berkurang pada kelompok ARB dibandingkan dengan kelompok kontrol (plasebo dan atenolol). Meta-analisis Reboldi *et al*, (2008) mencakup 10 uji coba dengan 6 uji membandingkan ARB dengan ACEI dan 4 uji membandingkan ARB + ACEI dengan ACEI. Hasilnya menunjukkan bahwa ARB sedikit

lebih protektif dibandingkan ACEI pada risiko *stroke*. Studi observasional kohort retrospektif pada pasien hipertensi dan riwayat diabetes menunjukkan kelompok dengan regimen ARB dapat mengurangi 26% kejadian *stroke*, sedangkan ACEI tidak (Pai *et al*, 2016).

Perbedaan Efek ACEI dan ARB pada Cardiovascular Events

ARB dan ACEI memiliki mekanisme aksi yang berbeda, sehingga sangat dimungkinkan kedua obat tersebut memiliki beberapa efek yang berbeda tetapi berpotensi juga memiliki kesamaan. ARB dan ACEI sama efektif dalam menurunkan tekanan darah, mortalitas, dan morbiditas pada

Tabel 1. Perbandingan Efek Penggunaan ACEI dan ARB pada Cardiovascular Events

Peneliti	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Hasil
VALIANT (Velazquez <i>et al</i> , 2010)	Studi Kohort Prospektif dengan <i>Randomized Control Trial</i> pada tiga kelompok perlakuan	14.703 pasien dengan gagal jantung dan/ atau <i>Left Ventricular Systolic Dysfunction</i> (LVSD) setelah infark miokard	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pasien yang diberikan ACEI dengan pasien yang diberikan ARB
OPTIMAAL (Dickstein <i>et al</i> , 2002)	<i>Randomized Control Trial</i> dengan dua kelompok perlakuan (Losartan 50 mg atau Captopril 50 mg)	5477 pasien dengan infark miokard akut	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penggunaan losartan dan captopril. Losartan dapat ditoleransi lebih baik daripada captopril dan dikaitkan dengan discontinuation yang lebih rendah
ONTARGET (Yusuf <i>et al</i> , 2008)	<i>Randomized Control Trial</i> dengan tiga kelompok perlakuan (Ramipril 10 mg, Telmisartan 80 mg, dan kombinasi kedua obat)	25.620 pasien dengan penyakit koroner, perifer, atau serebrovaskular atau diabetes dengan kerusakan organ	Telmisartan (ARB) ekuivalen dengan Ramipril (ACEI) terhadap luaran berupa kematian akibat masalah kardiovaskular, infark miokard, stroke, dan hospitalisasi akibat gagal jantung
Elgendy <i>et al</i> . (2015)	Meta-analisis terhadap <i>randomized trials</i>	Total 16 trials dengan 113.386 pasien	Kejadian kematian dan infark miokard terjadi lebih tinggi pada pasien yang mendapatkan ARB, tetapi stroke dan gagal jantung jarang terjadi pada pasien dengan ARB
Bangalore <i>et al</i> . (2016)	Meta-analisis terhadap <i>randomized trials</i>	Total 254.301 pasien dari 106 <i>randomized trials</i>	ACEI secara signifikan dapat menurunkan mortalitas sebesar 11% dan moratalitas kardiovaskular sebesar 17% dibandingkan plasebo. ARB tidak menunjukkan manfaat seperti ACEI ketika dibandingkan dengan plasebo. Namun, ARB dan ACEI menunjukkan hasil yang ekuivalen apabila dibandingkan satu sama lain
Dimou <i>et al</i> . (2018)	Sistematik review dan meta-analisis	-	ACEI lebih membantu dalam pencegahan dan rawat inap akibat gagal jantung dibandingkan ARB. ACEI dan ARB sama efektifnya dalam menurunkan tekanan darah, mortalitas, dan morbiditas pada hipertensi esensial
Ko <i>et al</i> . (2019)	Studi Kohort Retrospektif (diikuti selama 3 tahun)	59.353 pasien dengan infark miokard	ARB memiliki sedikit lebih rendah efek klinis kardiovaskular yang merugikan dibandingkan ACEI pada pasien geriatri dengan infark miokard

hipertensi esensial (Dimou *et al*, 2018).

Namun, sejumlah penelitian menunjukkan tidak efektifnya ARB untuk mencegah masalah kardiovaskular.

ACEI dianggap lebih baik dari ARB, sehingga digunakan sebagai pengobatan lini pertama pada seluruh spektrum penyakit kardiometabolik (Tsuyuki & McDonald, 2006). ACEI telah terbukti dapat mengurangi tingkat kematian, infark miokard, gagal jantung, dan revaskularisasi pada pasien yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular (Yusuf *et al*, 2008). ARB diberikan pada pasien yang memiliki intoleransi terhadap ACEI (O’Gara *et al*, 2013). Namun, meskipun keduanya memiliki mekanisme pada penghambatan sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS), ACEI dan bukan ARB yang mampu mengurangi penyakit jantung koroner (termasuk non-fatal infark miokard) serta kematian kardiovaskular (termasuk infark miokard fatal) (Thomopoulos *et al*, 2015).

Penghambatan RAAS dikaitkan dengan penurunan 5% terhadap kematian dan penurunan 7% terhadap kematian kardiovaskular. Ketika uji dibagi dalam kelas inhibitor RAAS, efek penurunan tersebut sepenuhnya disebabkan oleh penggunaan ACEI (van Vark *et al*, 2012). ARB bila dibandingkan dengan berbagai komparator tidak menurunkan mortalitas dan justru meningkatkan risiko infark miokard sebesar 8% (Strauss & Hall, 2006). ACEI lebih membantu dalam pencegahan dan rawat inap akibat gagal jantung dibandingkan ARB (Dimou *et al*, 2018). Selain itu, Elgendy *et al*. (2015) menemukan bahwa kematian dan infark miokard lebih banyak terjadi pada pasien yang mendapatkan ARB, tetapi stroke dan gagal jantung jarang terjadi pada pasien dengan ARB.

Produksi angiotensin II tidak berkurang pada penggunaan ARB. Angiotensin II memiliki peran yang penting dalam regulasi tekanan

arterial sistemik. Angiotensin II memicu sejumlah mekanisme yang berdampak pada terjadinya thrombosis, inflamasi, vasokonstriksi, remodeling, dan disrupsi plak. Hal tersebut memodulasi perubahan struktur dan fungsi kardiovaskular yang menjadi faktor penentu perkembangan penyakit kardiovaskular (Brunner, 2001; Schneider, 2005). Oleh sebab itu, proporsi *cardiovascular events* seperti kematian, infark miokard, gagal jantung, revaskularisasi, dan hospitalisasi akibat gagal jantung lebih tinggi pada penggunaan ARB dibandingkan ACEI (Yusuf *et al*, 2008; Dimou *et al*, 2018).

ARB memberikan hambatan yang menyeluruh dalam meniadakan ikatan antara angiotensin II dengan reseptor AT1, baik angiotensin II yang diproduksi melalui jalur ACE maupun melalui jalur capthesin G dan chymase (Dzau, 2001). Sejumlah penelitian menunjukkan ARB lebih efektif dalam mengendalikan tekanan darah dibandingkan dengan ACEI (Law *et al*, 2003; Omboni *et al*, 2012). Peningkatan tekanan darah menjadi faktor risiko terjadinya *stroke*, sehingga penurunan tekanan darah dapat mengurangi risiko *stroke* (Neal *et al*, 2000). Oleh sebab itu, *stroke* lebih jarang terjadi pada pasien dengan ARB dibandingkan ACEI (Elgendy *et al*, 2015).

Blokade RAAS merupakan strategi yang efektif untuk mencegah *cardiovascular events* dan mengontrol tekanan darah. ACEI maupun ARB memberikan aktivitas yang serupa, tetapi ARB memberikan *adverse events* yang lebih rendah dan memungkinkan kepatuhan pengobatan yang lebih besar (Omboni dan Volpe, 2019).

SIMPULAN

ACEI sebagai kardioprotektor berperan dalam menghambat pembentukan angiotensin II yang mampu menyebabkan sejumlah

mekanisme disfungsi endotel, thrombosis, inflamasi, vasokonstriksi, remodeling, dan disrupsi plak. ARB memberikan hambatan yang lebih menyeluruh pada terjadinya ikatan antara angiotensin II, baik yang diproduksi dari jalur ACE maupun non-ACE dengan reseptor AT1, sehingga ARB lebih efektif dalam mengendalikan tekanan darah. Namun, penggunaan ARB tidak mengurangi kadar angiotensin II dalam tubuh. ACEI dan ARB tidak berbeda signifikan dalam pencegahan *cardiovascular events*. ACEI merupakan pilihan pertama, sedangkan ARB digunakan pada intoleransi ACEI. ARB dapat ditoleransi lebih baik dan dikaitkan dengan kepatuhan pengobatan yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

- Ancion, A., Tridetti, J., Trung, M. L. N., Oury, C., & Lancellotti, P. 2019. A review of the role of bradykinin and nitric oxide in the cardioprotective action of angiotensin-converting enzyme inhibitors: focus on perindopril. *Cardiology and therapy*, 8(2), 179-191.
- Antman, E.M., Anbe, D.T., Armstrong, P.W., Bates, E.R., Green, L.A., Hand, M., et al. 2004, ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction), *J Am Coll Cardiol*, 44:E1–E211.
- Bangalore, S., Fakhri, R., Toklu, B., Ogedegbe, G., Weintraub, H., dan Messerli, F.H. 2016, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blocker in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients from Randomized Trials, *Mayo Clinic Proceedings*, 91(1):51-60.
- Bertrand, M.E. 2004, Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials, *Curr Med Res Opin*, 20: 1559-1569.
- Brown, N.J. dan Vaughan, D.E. 1998, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Circulation*, 97:1411-1420.
- Brunner, H. R. 2001. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, 87(8), 3-9.
- Burnier, M. 2001, Angiotensin II type 1 receptor blockers, *Circulation*, 103:904-912.
- Dickstein, K., Kjekshtus, J., OPTIMAAL Steering Committee, & OPTIMAAL Study Group. 2002. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *The Lancet*, 360(9335), 752-760.
- Dimou, C., Antza, C., Akrivos, E., Doundoulakis, I., Stabouli, S., Haidich, A.B., et al. 2018, A systematic review and network meta-analysis of the comparative efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension, *Journal of human Hypertension*.
- Dzau, V. J. 2001. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*, 37(4), 1047-1052.

- Elgendy, I.Y., Huo, T., Chik, V., Pepine, C.J., dan Bavry, A.A. 2015, Efficacy and safety of angiotensin receptor blocker in older patients: a meta-analysis of randomized trials, *Am J Hypertens*, 28:576-585.
- Elliott, W.J. 2000, Therapeutic trials comparing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, *Curr Hypertens Rep*, 2:402-411.
- Fogari, R., Mugellini, A., Zoppi, A., Corradi, L., Paola, P., Lazzari, P., et al. 2002, Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients, *Am J Hypertens*, 15:316-320.
- Ghiadoni, L., Magagna, A., Versari, D., Kardasz, I., Huang, Y., Taddei, S., et al. 2003, Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function, *Hypertension*, 41:1281-1286.
- Gielen, S., de Backer, G., Piepoli, M.F., dan Wood, D. 2015. *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. Oxford University Press, UK.
- Gunnell, A., Nedkoff, L., Hung, J., Knuiman, M., Gillies, M., Ortiz, M., et al. 2015. Cardioprotective drugs dispensed after admission for myocardial infarction (MI) in a whole population cohort: Western Australian Medication Adherence and Costs in Heart disease study (WAMACH). *Heart, Lung and Circulation*, 24, S377-S378.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) Investigators. 2000, Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients, *N Engl J Med*, 342: 145–153.
- Kishi, Y., Ohta, S., Kasuya, N., Sakita, S.Y., Ashikaga, T., dan Isobe, M. 2003, Perindopril augments ecto-ATP diphosphohydrolase activity and enhances endothelial anti-platelet function in human umbilical vein endothelial cells, *J Hypertens*, 21:1347-1353.
- Klingbeil, A.U., John, S., Schneider, M.P., Jacobi, J., Handrock, R., dan Schmieder, R.E. 2002, AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomized, controlled study, *J Hypertens*, 20:2423-2438.
- Klingbeil, A.U., John, S., Schneider, M.P., Jacobi, J., Handrock, R., dan Schmieder, R.E. 2003, Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension, *Am J Hypertens*, 16:123-128.
- Ko, D., Azizi, P., Koh, M., Chong, A., Austin, P., Stukel, T., & Jackevicius, C. 2019. Comparative effectiveness of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with prior myocardial infarction. *Open heart*, 6(1).
- Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., dan Jordan R.E. 2003, Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials, *BMJ*, 326:1427.
- Loftus, I. M., Naylor, A. R., Goodall, S., Crowther, M., Jones, L., Bell, P. R., & Thompson, M. M. 2000. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption. *Stroke*, 31(1), 40-47.

- Lu, G. C., Cheng, J.W., Zhu, K.M., Ma, X.J., Shen, F.M., dan Su, D.F. 2009, A systematic review of angiotensin receptor blockers in preventing stroke, *Stroke*, 40:3876-3878.
- Minai, K., Matsumoto, T., Horie, H., Ohira, N., Takashima, H., Yokohama, H., et al. 2001, Bradykinin stimulates the release of tissue plasminogen activator in human coronary circulation: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, *J Am Coll Cardiol*, 37:1565-1570.
- Munger, M.A. 2011, Use of angiotensin receptor blockers in cardiovascular protection current evidence and future directions, *Pharmacy and Therapeutics*, 36: 22-40.
- Nafrialdi. 2007, *Antihipertensi*, Gaya baru, Jakarta.
- Neal, B., MacMahon, S., Chapman, N., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 2000, Effect of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials, *Lancet*, 355:1955–1964.
- Omboni, S., Malacco, E., Mallion, J.M., Volpe, M., dan Zanchetti, A. 2012, Twenty-four hour and early morning blood pressure control of olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: pooled individual data analysis of two randomized, doubleblind, parallel-group studies, *J Hypertens*, 30:1468-1477.
- Omboni, S dan Volpe, M. 2019, Angiotensin Receptor Blockers versus Angiotensin Converting Enzyme Ihibitors for the Treatment of Arterial Hypertension and the Role of Olmesartan, *Adv Ther*, 36:278-297.
- O’Gara, P.T., Kushner, F.G., Ascheim, D.D., Casey, D.E. Jr., Chung, M.K., de Lemos, J.A., et al. 2013, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the ACCF/AMA Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*, 127:362-425.
- Pai, P.Y., Muo, C.H., Sung, F.C., Ho, H.C., dan Lee, Y.T. 2016, Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke precention in patients with hypertension and diabetes – A real world population in Taiwan, *Int J Cardio*, 215:114-119.
- Perki. 2018, *Pedoman Tata Laksana Sindrom Koroner Akut, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia*, Jakarta.
- Prasad, A., Halcox, J.P., Wacławiw, M.A., dan Quyyumi, A.A. 2001, Angiotensin type 1 receptor antagonism reverses abnormal coronary vasomotion in atherosclerosis, *J Am Coll Cardiol*, 38:1089-1095.
- Reboldi, G., Angeli, F., Cavallini, C., Gentile, G., Mancia, G., dan Verdecchia, P. 2008, Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis, *JHypertens*, 26:1282–1289.
- Schmieder, R. E. 2005. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers. *American journal of*

- hypertension*, 18(5), 720-730.
- Simko, F., & Adamcova, M. 2018. What prevents cardioprotective drugs from reaching the market? Expert review of *clinical pharmacology*, 11(5), 463-465.
- Smith, S.C., Jr, Allen J., Blair, S.N., Bonow, R.D., Brass, L.M., Fonarow, G.C., et al. 2006, AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, *Circulation*, 113:2363–2372.
- Stanek, E. J., Sarawate, C., Willey, V. J., Charland, S. L., & Cziraky, M. J. 2007. Risk of cardiovascular events in patients at optimal values for combined lipid parameters. *Current medical research and opinion*, 23(3), 553-563.
- Strauss, M.H. dan Hall, A.S. 2006, Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction unraveling the ARB-MI paradox, *Circulation*, 114:838-854.
- Strauss MH, Hall AS. 2017, Angiotensin receptor blockers do not reduce risk of myocardial infarction, cardiovascular death, or total mortality: further evidence for the ARB–MI paradox. *Circulation*, 135:2088–2090.
- Taddei, S., & Bortolotto, L. 2016. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 16(5), 309-321.
- Thomopoulos, C., Parati, G., dan Zanchetti, A. 2015, Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension, 4: effects of various classes of antihypertensive drugs: overview and meta-analyses, *J Hypertens*, 33:195–211.
- Tsuyuki, R.T. dan McDonald, M.A. 2006, Angiotensin receptor blockers do not increase risk of myocardial infarction, *Circulation*, 114:855-860.
- Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 2003, Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials, *Lancet*, 362:1527–1535.
- Van Vark, L.C., Bertrand, M., Akkerhuis, K.M., Brugts, J.J., Fox, K., Mourand, J.J., et al. 2012, Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158998 patients, *Eur Heart J*, 33:2088-2097.
- Velazquez, E. J., Pfeffer, M. A., McMurray, J. V., Maggioni, A. P., Rouleau, J. L., Van de Werf, F., ... & VALIANT Investigators, F. T. 2003. VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *European Journal of Heart Failure*, 5(4), 537-544.
- Weiss, D., Sorescu, D., dan Taylor, W.R. 2001, Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 87:25C-32C.
- Wu, L., Iwai, M., Nakagami, H., Li, Z., Chen, R., Suzuki, J., et al. 2001, Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury,

Circulation, 104: 2716-2721.

Yang, J.H., Hahn, J.Y., Song, Y.B., Choi, S.H., Choi, J.H., Lee, S.H., et al. 2014, Angiotensin receptor blocker in patients with ST segment elevation myocardial infarction with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort

study, *BMJ*, 349.

Yusuf, S., Teo, K.K., Pogue, J., Dyal, L., Copland, I., Schumacher, H., et al. 2008, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events, *N Engl J Med*, 358:1547-1559