



Apakah Semua Antihipertensi Golongan ARB Bermanfaat Melindungi Ginjal?

Dalam jurnal *Annals of Internal Medicine* edisi bulan Juli 2009, dipublikasikan 2 penelitian besar, TRANSCEND dan DIRECT, yang menunjukkan bahwa telmisartan dan candesartan diragukan manfaatnya dalam pencegahan penyakit ginjal maupun mikroalbuminuria.

Penelitian TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE [angiotensin-converting enzyme] Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*) oleh dr. Johannes F.E. Mann dan rekan dari *Ludwig Maximilians University* di Munich, Jerman, dilakukan untuk mengetahui efek terapi telmisartan pada pasien-pasien yang memiliki penyakit kardiovaskular atau diabetes, dengan kerusakan target organ namun tanpa mikroalbuminuria.

Penelitian ini merupakan penelitian tersamar ganda, terkontrol, melibatkan 5927 pasien yang secara acak diberikan terapi telmisartan 80 mg sehari ($n=2954$) atau plasebo ($n=2972$). Selain itu pasien juga diberi terapi standar selama rerata 56 bulan. *Endpoint* primer penelitian ini adalah *outcome* ginjal gabungan yang terdiri atas hemodialisis atau

peningkatan kadar kreatinin serum, perubahan laju filtrasi glomerulus dan perubahan albuminuria.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa *endpoint* primer (*outcome* ginjal gabungan) lebih banyak terjadi pada kelompok telmisartan dibandingkan dengan kelompok plasebo. Pasien-pasien dalam kelompok telmisartan mengalami peningkatan albuminuria yang lebih kecil dibandingkan dengan plasebo; di kelompok telmisartan pasien yang harus menjalani hemodialisis 7 orang, sedangkan pada kelompok plasebo 10 orang. Tetapi kadar kreatinin serum meningkat lebih banyak di kelompok telmisartan, juga laju filtrasi glomerulus mengalami penurunan yang lebih besar di kelompok telmisartan.

Mengacu pada hasil penelitian, para ahli dalam penelitian TRANSCEND ini menyimpulkan bahwa telmisartan tidak lebih baik secara bermakna dibandingkan dengan plasebo terhadap *outcome* ginjal.

Bagaimana manfaat antihipertensi ARB lainnya, candesar-



Tabel 1. Hasil penelitian TRANSCEND, perbandingan outcome antara kelompok terapi telmisartan dengan kelompok plasebo.

	Kelompok terapi telmisartan	Kelompok terapi plasebo	Nilai P
Jumlah pasien dengan outcome ginjal gabungan	58 pasien (1,96%)	46 pasien (1,55%)	P=0,20
Pasien yang akhirnya menjalani hemodialisis	7 pasien	10 pasien	-
Peningkatan kadar kreatinin serum (2 kali lipat)	56 pasien	36 pasien	0,031
Peningkatan albuminuria	32%	63%	P<0,001
Penurunan laju filtrasi glomerulus	-3.2 mL/minute/ 1.73 m2	-0.26 mL/minute/ 1.73 m2	P<0,001

tan, terhadap *outcome* ginjal?

Penelitian DIRECT (*The Diabetic Retinopathy Candesartan Trial*) merupakan penelitian yang melibatkan 3326 pasien diabetes tipe 1 dan 1905 pasien diabetes tipe 2, yang berasal dari 309 pusat kesehatan. Pasien-pasien dalam penelitian ini rata-rata memiliki tekanan darah normal dan normoalbuminuria, yang dinyatakan sebagai nilai ekskresi rerata albumin urin 5.0 µg/menit. Pasien secara acak diterapi dengan candesartan 16 mg sehari (ditingkatkan hingga 32 mg sehari) atau plasebo. *Follow-up* dilakukan dalam rerata 4,7 tahun. Setiap pasien menjalani pemeriksaan urin setiap tahun untuk menentukan nilai ekskresi albumin urin. *Outcome* primernya adalah kejadian mikroalbuminuria baru, yang didefinisikan sebagai ekskresi albumin urin sebesar ≥ 20 µg/menit (sebanyak 3-4 kali pemeriksaan). Sedangkan *outcome* sekundernya adalah perubahan rerata albuminuria.

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa candesartan tidak berpengaruh secara bermakna terhadap mikroalbuminuria (*pooled HR*, 0,95; 95% CI, 0,78 – 1,16; P = 0,60). Walau kelompok candesartan memiliki nilai perubahan tahunan albuminuria sebesar 5,53% lebih rendah dibandingkan dengan kelompok plasebo (95% CI, 0,73% - 10,14%; P = 0,024), para peneliti mengatakan bahwa candesartan 32 mg sehari selama 4,7 tahun tidak mencegah mikroalbuminuria pada pasien-pasien diabetes tipe 1 dan 2.

Walaupun obat-obat antihipertensi golongan ARB dikenal bermanfaat mengurangi progresifitas albuminuria dan kejadian nefropati nyata pada pasien-pasien diabetes melitus, penelitian TRANSCEND dan DIRECT memperlihatkan bahwa telmisartan dan candesartan diragukan manfaatnya dalam mencegah penyakit ginjal atau mikroalbuminuria. Tampaknya, hingga kini, dari semua golongan ARB, hanya irbesartanlah yang memiliki *evidence base* yang paling baik mengenai manfaatnya sebagai ARB yang dapat melindungi ginjal (renoproteksi).

Penelitian-penelitian besar seperti IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*), IRMA 2 (*Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria*), dan PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation), menunjukkan bahwa irbesartan terbukti mengurangi inflamasi, mencegah terjadinya proteinuria klinis pada pasien-pasien dengan mikroalbuminuria, serta menghambat progresifitas nefropati pada pasien-pasien dengan proteinuria. Manfaat renoproteksi irbesartan melampaui kemampuannya menurunkan tekanan darah.

SIMPULAN

Penelitian TRANSCEND dan DIRECT memperlihatkan bahwa telmisartan dan candesartan diragukan manfaatnya dalam mencegah penyakit ginjal atau mikroalbuminuria, sehingga manfaat penurunan albuminuria oleh beberapa ARB lainnya seperti irbesartan diperkirakan bukan merupakan *class effect*. Hingga kini, hanya irbesartanlah yang terbukti dapat melindungi ginjal, dengan kata lain bersifat renoprotektif. ♦ (YYA)

REFERENSI :

- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin Receptor Antagonist Irbesartan in Patients With Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- Medscape. Telmisartan, Candesartan May Not Prevent Renal Disease or Microalbuminuria.
- Persson F, Rossing P, Hovind P, Stehouwer CDA, Schalkwijk C, Tarnow L, et al. Inflammatory Activity in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria An IRMA 2 Substudy. *Diabetes* 2006; 55: 3550-5.
- Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Deferrari G. Prevention and Treatment of Diabetic Nephropathy: The Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S48-S52.