



## Disrupting Cardiovascular Continuum in Hypertension: Role of Bb

Bambang Irawan\*

Departement of Cardiology and Vascular Medicine FKKMK UGM Yogyakarta

### ARTICLE INFO

\*Corresponding author

Address:

Jalan Kesehatan No. 1, Sekip, Sinduadi, Mlati, Sleman, Yogyakarta 55284

Keywords:

Hypertension; sympathetic overdrive; remodeling beta blocker

Manuscript submitted: December 10, 2021

Revised and accepted: March 15, 2022

### ABSTRACT

Hypertension is the commonest chronic medical condition in the developed and even developing country. As risk factor elevated blood pressure is associated with development of chronic heart failure, ischemic heart disease stroke and chronic renal failure, and so an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Despite different approaches to hypertension research, until now it has not been possible to explain the pathogenesis of primary hypertension. In the majority of patients with hypertension the underlying cause has remained unknown. Although the cause and pathogenesis of hypertension remain uncertain, reduction in elevated blood pressure is of proven value.

Awareness and treatment levels have improved in recent years, but levels of blood pressure control continue to be unacceptably low throughout the world. As a result, hypertension is still the leading global risk factor for premature morbidity and death.

Heart is one of target organ that can be involve in the field of uncontrolled hypertension such as left ventricle hypertrophy, ischemic heart disease and heart failure.

Detection, prevention and treatment of patients in risk is the best way to do to prevent against target organ damage among patients with hypertension.

Beta blocker is a very effective drug for patients with hypertension, diabetic and obesity.

### Pengantar

Hipertensi adalah gejala klinis yang berdampak pada komplikasi pada beberapa sistem organ diantaranya sistem saraf, ginjal, jantung dan vaskuler. Walaupun telah banyak usaha untuk menanggulangnya namun selalu ada saja penderita yang terjadi komplikasi akibat gagal jantung tersebut.

Pada usia pertengahan sampai usia lanjut, tekanan darah secara langsung berhubungan dengan mortalitas kelainan kardiovaskuler.<sup>1</sup> Sebagai faktor risiko hipertensi termasuk faktor risiko yang harus dicermati di samping diabetes, hiperkolesterolemia dan metabolik sindrom. Di USA terdapat pada sekitar 65% populasi yang berumur lebih dari 60 tahun. Prevalensi hipertensi meningkat dengan bertambahnya usia, dari 7% pada umur 18 sampai dengan 39 tahun meningkat jadi 65% pada usia lebih dari 59 tahun.<sup>2</sup>

Sementara itu dari sejak tahun 1980an pasien yang dirawat rumah sakit akibat gagal jantung telah meningkat lebih dari 150%. Di USA diperkirakan terdapat penderita gagal

jantung antara 4,6 juta sampai dengan 4,8 juta dan setiap tahunnya ditemukan antara 400.000 sampai dengan 700.000 kasus baru. Gagal jantung merupakan penyebab atau penyerta penyebab kematian pada sekitar 250.000 orang setiap tahunnya. Angka kecepatan rata-rata meninggalnya cukup tinggi, 20% penderita akan meninggal dalam tahun pertama sejak terdiagnosis dan 50% penderita akan meninggal dalam kurun waktu 5 tahun.<sup>1</sup> Insiden gagal jantung mencapai 10 dari 1000 populasi pada penderita berumur lebih dari 65 tahun, dan dapat diperkirakan hampir 50% penderita yang dirawat di rumah sakit akibat gagal jantung akan dirawat kembali dalam 2 – 3 bulan setelah keluar dari rumah sakit. Angka kematian di rumah sakit akibat gagal jantung akut mencapai sekitar 5 – 8 % sedangkan angka kematian setelah 1 tahun sejak keluar dari rumah sakit akibat gagal jantung akut mencapai 60%.<sup>2</sup>

Studi Framingham dapat mengidentifikasi bahwa pembesaran ventrikel kiri merupakan faktor risiko primer untuk terjadinya gagal jantung. Keadaan ini di alami oleh 3 di antara 4 penderita gagal jantung.<sup>3</sup> Dan yang amat

menarik adalah terdapatnya kecenderungan kenaikan angka prevalensi gagal jantung dengan meningkat usia seseorang.

Survei dari The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) menunjukkan bahwa hipertensi merupakan kelainan yang masih juga belum terkontrol dengan baik.<sup>4</sup> Oleh karena itulah kerusakan organ target masih banyak dijumpai sebagai komplikasi hipertensi. Salah satu organ target yang bisa terkena adalah jantung.

Walaupun pengobatan hipertensi yang baik dapat menekan angka insiden gagal jantung dan stroke akan tetapi kejadian penyakit jantung koroner masih juga tetap tinggi.

Demikian juga kenaikan kadar lemak darah, penyakit gula dan metabolik sindrom sering menyertai penderita hipertensi. Jalur renin-angiotensin-aldosteron merupakan salah satu mekanisme terjadinya hipertensi tersebut. Namun demikian masih banyak hal yang masih merupakan misteri.

Penanganan hipertensi ringan selalu harus didahului dengan *live style changes* artinya anjuran diet rendah lemak, rendah garam dan banyak makan buah dan sayuran, menghentikan kebiasaan merokok, minum alkohol, olah raga teratur dan lainnya. Terapi medikamentosa diperlukan apabila perubahan pola hidup belum bisa mengatasi kondisi tersebut dan apabila diperlukan prevensi terhadap beberapa komplikasi hipertensi.

### Endotel Vaskuler

Pembuluh darah terdiri dari lapisan yang paling berfungsi guna mempertahankan kelangsungan hidup vaskuler adalah lapisan yang terdalam yang disebut endote. Lapisan ini bukan hanya sekedar untuk jalan keluar masuknya mikromolekuler namun secara aktif juga menghasilkan zat vaso-aktif yang berfungsi untuk mempertahankan kelangsungan fungsi vaskuler. Ada hal yang penting yang merupakan dasar fungsi endotel yaitu sifat rapat, artinya hanya zat mikromolekuler saja yang bisa menembusnya, licin, artinya sel-sel darah yang sempat menempel pada dindingnya akan dengan cepat terlepas sehingga menghindari terjadinya pengelompokan sel-sel trombosit pada dinding endotel dan mudah mengalami relaksasi yang ke semuanya akibat produk "*endothelial derived relaxing factor*" yang ternyata adalah oksida nitrit. Laju aliran darah akan diatur oleh baik oksida nitrit ini bersama produk endotel lain yaitu "*endothelial derived contracting factor*" yang berupa endotelin 1 yang berefek kontraksi vaskuler. Keseimbangan oksida nitrit dan endotelin 1 inilah yang menjamin aliran darah yang normal dalam sirkulasi vaskuler. Fungsi utama endotel berupa menjaga tonus vaskuler, mengatur pertumbuhan sel vaskuler, mediasi mekanisme peradangan dan imunologis, ikut aktif berperan dalam proses terjadinya thrombus dan aktivitas fibrinolisis, mengatur baik lekosit maupun trombosit agar tidak menempel maupun menembus permukaannya, memodulasi oksidasi lipid dan mengatur permeabilitas vaskuler. Sehingga fungsi normal endotel ini sangat penting dalam *continuum* vaskuler yang utuh dan sehat. Berbagai faktor yang mengganggu fungsi normal endotel seperti

stres oksidatif, variabilitas tekanan darah yang akibatkan gangguan fungsi endotel dan lain lain akibatkan terjadinya disfungsi endotel yang merupakan awal proses atherogenesis dan terjadilah plak dengan segala konsekuensinya pada vaskuler tersebut. Disfungsi endotel akibatkan baik monosit maupun LDL- kolesterol bisa intervensi ke dalam sub-endotelial sehingga terbentuklah plak di sub-endotelial yang akan mengalami progresi, stabil maupun ruptur akibat dari proses radang, penyembuhan radang maupun aliran darah yang tinggi atau *shear stress*.

### Hipertensi Essensial

Penemuan kasus hipertensi sangat sulit karena banyaknya kasus hipertensi yang tanpa ada keluhan, ada beberapa orang yang tidak mau memeriksakan kesehatannya maupun tidak diperiksanya tekanan darah pada semua pasien. Bahkan pasien<sup>2</sup> yang berobat akibat hipertensi pun gagal mencapai target yang aman akibat ketidaksetiaan pasien minum obat maupun kontrol maupun kurang dosis obat yang dipakai untuk mengontrol tensinya. Namun demikian selain penanganan terhadap hipertensi diperlukan juga beberapa penanganan terhadap hal lain yang bisa mengganggu kelangsungan hidup *continuum* vaskuler yang lain yang kita sebut sebagai faktor risiko, sehingga penanganan pasien dengan hipertensi harus juga disertai penanganan pada faktor risiko yang lain seperti kebiasaan merokok, hiperlipemia, diabetes melitus, obesitas dan lainnya. Ada beberapa langkah yang dianjurkan pada penanganan faktor risiko ini diantaranya terapi diet dan medikamentosa.

Ada 6 tujuan khusus pada terapi diet:

1. Kadar gula darah harus dijaga tetap normal. Pada penderita penyakit gula harus dicapai keseimbangan antara diet, obat dan olah raga sedemikian mungkin sehingga bisa mencapai target kadar gula di dalam darah senormal mungkin.
2. Menjaga kadar lemak di dalam darah [kolesterol total, LDL-kolesterol dan HDL-kolesterol] tetap normal atau rendah untuk total kolesterol dan LDL-kolesterol [makin rendah makin baik], dan tinggi untuk HDL-kolesterol [makin tinggi makin baik]
3. Makan cukup kalori sesuai dengan kebutuhan badan untuk mencapai atau mempertahankan berat badan ideal. Namun pada masa pertumbuhan, hamil dan menyusui harus menambah kalori yang dimakan untuk memenuhi kebutuhan yang meningkat pada keadaan tersebut.
4. Khusus untuk penderita penyakit gula yang memakai obat, diet harus dapat mencegah terjadinya hiper atau hipoglikemia.
5. Mencegah atau memperlambat proses perjalanan penyakit misalnya makan rendah lemak jenuh dan tinggi lemak tidak jenuh sesuai dengan kebutuhan untuk mencegah problem jantung, protein secukupnya pada mereka yang mempunyai problem gagal ginjal.
6. Tingkatkan kesehatan badan secara menyeluruh dengan cara memilih makanan yang sehat.

Untuk mencapai itu semua tergantung pada keadaan, kesehatan dan kondisi masing-masing, pada umumnya disarankan untuk:

1. Makan banyak yang mengandung sayur, nasi, kacang dan tepung setiap harinya.
2. Makan lebih banyak buah-buahan dan sayur, makin banyak makin baik.
3. Pilihlah makanan dengan kadar lemak yang rendah misalnya susu, keju dan *yoghurt* rendah lemak
4. Makan secukupnya daging atau protein lain. Dengan makan daging secukupnya tidak hanya protein yang dibatasi akan tetapi juga lemak total, lemak jenuh dan kolesterol.
5. Membatasi makanan yang berlemak dan berminyak terutama yang kadar lemak jenuhnya tinggi seperti minyak kelapa.
6. Membatasi makanan dengan kolesterol tinggi seperti susu murni, kuning telur dan jeroan.
7. Membatasi makan kue yang manis, cukup sekali setiap harinya.
8. Menghindari minuman beralkohol.
9. Membatasi garam atau memakai garam diet pada penderita hipertensi.

Kalau sudah diputuskan perlunya pemberian terapi obat, ada sekitar 6 macam obat yang bisa diberikan pada penderita tersebut misalnya golongan diuretik, golongan simpatolitik termasuk yang berefek sentral seperti clonidin dan penyekat baik alfa maupun beta, golongan vasodilator, golongan penyekat kalsium, golongan penyekat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), golongan penyekat reseptor AT1 (angiotensin II reseptor antagonist) dan penyekat aktivitas renin.

The sixth Report of Joint National Committee dapat mengidentifikasi short-intermediate, and long-term outcomes untuk evaluasi terapi anti hipertensi tersebut.<sup>5</sup>

*Outcomes* jangka pendek dan jangka sedang berguna untuk menilai hasil pengobatan awal hipertensi dan perlindungannya terhadap target organ, sedangkan jangka panjang untuk menilai apakah pengobatan hipertensi tersebut dapat menekan atau mencegah terjadinya penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, gagal ginjal dan kematian dalam jangka panjang.

*Short-term outcomes* misalnya tingginya tekanan darah, kepatuhan, perubahan klinis maupun kimiawi serta efek samping obat. Data dari studi Hypertension Optimal Treatment (HOT) telah dapat menyimpulkan bahwa kejadian klinis lebih jarang terdapat pada golongan dengan tekanan diastolis sekitar 80 an dibandingkan dengan golongan yang di atas 80an.<sup>6</sup>

*Intermediate-term outcomes* mengevaluasi terapi setelah sekitar 6 bulan sejak dimulainya terapi hipertensi. Di sini dosis sudah tercapai dan pengobatan hipertensi sudah menetap. Tujuan pada masa ini untuk mengawasi tanda kerusakan organ seperti gangguan fungsi ginjal, perubahan EKG dan terganggunya fungsi ventrikel kiri. Walaupun tak ada hubungan penyebab antara *intermediate-term outcomes* dengan *long-term outcomes* namun adanya tanda

gangguan pada *intermediate-term outcomes* dapat merupakan tanda awal dari kerusakan organ sesungguhnya.

*Long-term outcomes* menunjukkan adanya kejadian dari jantung, serebrovaskular, renal dan vaskular yang berhubungan dengan long-term hypertension. Oleh karena itu tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk mencegah terjadinya baik kesakitan maupun kematian akibat komplikasi dari hipertensi tersebut. Sehingga pengobatan bisa berlangsung bertahun tahun bahkan bisa sampai puluhan tahun kalau tidak mau dikatakan se umur hidup. *Long-term outcomes* sudah meliputi baik *short-term* maupun *intermediate-term outcomes*. Kematian yang terjadi akibat kardiovaskular dapat dikatakan paling tidak sebagian ada hubungannya dengan hipertensi yang dideritanya, sedangkan kematian akibat yang lain dapat disimpulkan sebagai berhasilnya pengobatan hipertensi pada penderita tersebut.

*Long-term outcomes* dapat menentukan biaya pengobatan, efektifitas obat dalam rangka penurunan angka baik kesakitan maupun kematian. Oleh karenanya penelitian *monitoring* tekanan darah harus dilakukan jangka panjang sehingga dapat menyimpulkan obat yang terbaik untuk hipertensi tersebut.

Kalau pada tahun 50an terapi hipertensi hanya ditujukan khusus pada penurunan tekanan darah pada saat itu dengan komplikasinya seperti stroke maupun gagal jantung saja, maka era sekarang justru proteksinya terhadap target organ lebih diutamakan seperti antara lain proteksinya terhadap penyakit jantung koroner, gagal ginjal.

Baik tekanan sistolik maupun diastolik secara bebas dan sama merupakan prediksi untuk mortalitas stroke dan penyakit jantung koroner, *pulse pressure* atau selisih antara sistolis dan diastolis pada umur kurang 55 tahun tidak begitu banyak arti klinisnya, namun pada *middle age* dan tua ternyata sangat berperan di dalam risiko kejadian vaskuler.

### Atherosklerosis

Berbagai faktor risiko salah satu di antaranya adalah hipertensi akibatkan disfungsi endotel yang merupakan awal dari rentetan proses aterosklerosis. Endotel adalah lapisan terdalam dari pembuluh darah yang berfungsi untuk mempertahankan hemodinamika sistem kardiovaskular. Sifatnya sebagai membran tidak memungkinkan LDL kolesterol dan monosit menembus ke sub endotelial, demikian juga adanya nitric oxide yang dulu dikenal sebagai endothelial derived relaxing factor (faktor yang berefek vasodilatasi yang dihasilkan oleh endotel) akibatkan trombosit tidak mudah menempel pada vasa dan vasa mudah relaksasi.

Pada keadaan disfungsi endotel, monosit mudah menembus ke sub endotelial dan akan berubah sifat menjadi sel raksasa yang punya sifat phagositosis. Sementara itu LDL kolesterol juga bisa menembus sub endotelial dan akan mengalami oksidasi menjadi oxLDL karena terdapat banyaknya oksidan disitu sebagai akibat

ketidakseimbangan antara oksidan dan anti oksidan yang terdapat di sub endotelial. Ox LDL (LDL kolesterol yang telah alami oksidasi) ini akan di fagositosis oleh mikroflag (sel raksasa) yang berasal dari monosit tadi hingga terbentuk sel busa (*foam cell*). Berbagai keadaan seperti penyakit gula, hipertensi, kebiasaan merokok, kenaikan kadar lemak di dalam darah akibatkan ketidakseimbangan oksidan dan anti oksidan [stres oksidatif] di dalam jaringan sehingga terjadilah oksidan yang berlebihan.

Makin tinggi kadar kolesterol di dalam darah makin tinggi kemungkinan LDL-kolesterol yang bisa menerobos endotel tersebut. Meningkatnya kadar trigliserid dalam darah akibatkan terbentuknya *small dense* LDL (LDL-kolestrol yang lebih padat dan kecil) sehingga lebih aterogenik karena lebih mudah menerobos ke sub-endotelial.

Oleh karena itu walaupun trigliserid tidak ikut secara langsung dalam proses aterogenesis namun perlu juga diwaspadai karena kemampuannya untuk mengubah bentuk LDL-kolesterol menjadi bentuk abnormal dan bersifat sangat aterogenik.

Kolesterol di kontrol dengan obat dari golongan statin sedangkan trigliserid dengan obat dari golongan fibrat. Pada kenaikan kadar kedua jenis lemak di dalam darah pada satu individu selain diet rendah lemak juga diperlukan pemberian kombinasi statin dan fibrat.

Kalau sel busa ini alami kematian akan meninggalkan goresan lemak (*fatty streak*) di sub endotelial yang kita kenal sebagai awal dari aterosklerosis. Penempelan trombosit pada endotel akan mengakibatkan dihasilkannya hormon pertumbuhan oleh trombosit (*platelet derived growth factor*) akibatkan migrasi dan proliferasi sel otot polos dari lapisan sub intima ke daerah yang alami goresan lemak, sel otot polos ini kehilangan kemampuan berkontraksi namun sel tersebut mampu menghasilkan matriks pada area tersebut sehingga terbentuklah plak dengan inti lipid yang di tengah dengan dindingnya maka terbentuklah plak atau sumbatan di vaskuler koroner yang memberi nutrisi pada otot jantung. Plak terdiri dari kumpulan lemak hasil phagositasi sel raksasa terhadap LDL-kolesterol yang ditempatkan dibagian tengah sehingga disebut lipid core dan dikelilingi oleh jaringan ikat fibrosa, elastin, dan proteoglikan yang merupakan produk dari sel otot jantung yang alami migrasi dari tunika muskularis menuju goresan lemak tersebut. Matriks plak terdiri dari jaringan pengikat, sel-sel otot jantung yang migrasi, makrofag, sel sel radang seperti TNF, monosit dan limposit.

Ada 2 tipe plak yang terjadi, plak yang stabil dengan ciri banyak kandungan sel otot polos, jaringan ikat, sedikit atau kecil inti lemak, sel-sel radang dan makrofag, plak yang tidak stabil dengan ciri otot polosnya, jaringan ikat sedikit sedangkan sel-sel radang banyak dengan inti lipid yang relatif besar. Jenis plak ini mudah mengalami ruptur kalau ada faktor pencetus seperti olah raga berat, emosi dan lain-lain.

### Gagal jantung

Hipertensi dan penyakit jantung koroner merupakan penyebab gagal jantung kronis yang paling sering. Hipertensi akibatkan miosit lebih mudah alami hipertrofi dan meningkatnya matriks jaringan ikat sehingga mengakibatkan ventrikel kiri kaku. Penebalan dinding ventrikel akan mempermudah terjadinya iskemia miokard akibat terbatasnya kemampuan dilatasi mikrovaskuler yang terjadi karena kenaikan tekanan intra-miokardial. Pada studi dari Framingham Heart Study<sup>6</sup> hipertensi merupakan penyebab gagal jantung pada 70% laki-laki dan 78% perempuan. Pada seluruh populasi hipertensi sindroma gagal jantung kronis terjadi pada 39% pria dan 59% wanita<sup>7</sup>. Diabetes dan beberapa faktor risiko yang lain akan bersama sama memperbesar risiko terjadinya gagal jantung kronis.

### Sistem Renin-angiotensin-aldosteron.

Renin ditemukan pada tahun 1898 oleh Robert Tigerstedt dan Per Bergmann didapati ekstrak ginjal kelinci dimasukkan ke dalam larutan salin akibatkan kenaikan tekanan darah pada binatang. Renin ini ternyata merupakan suatu enzim yang beraksi pada protein yang ikut sirkulasi darah dan akibatkan vaso-konstriksi.

Pada tahun 1954 ditemukan angiotensin I yang tidak aktif dan angiotensin II yang aktif serta enzim yang merubahnya (angiotensin converting enzyme). Pada tahun 1960 ditemukan efek angiotensin II terhadap aldosteron, sehingga lengkaplah lingkaran efek sistem RAA (Renin Angiotensin Aldosteron).<sup>8</sup>

Dikenal ada 2 bentuk angiotensin, decapeptida angiotensin I yang tidak aktif yang kemudian didalam plasma oleh angiotensine corverting enzyme (ACE) diubah menjadi oktapeptida angiotensin II (aktif) yang bersifat vasopresor.<sup>9</sup>

Laragh dkk<sup>10</sup> mendapatkan pada pemberian infus angiotensin II akibatkan peningkatan produksi aldosteron. Oleh karenanya dapat diambil garis hubungan renin angiotensin aldosteron dan pengaturan garam oleh ginjal.

Jadi lingkarannya berawal dari angiotensinogen oleh pengaruh renin diubah jadi angiotensin I yang kemudian oleh enzim ACE diubah menjadi angiotensin II yang aktif dan berefek baik terhadap tensi maupun jaringan serta meningkatkan produksi aldosteron.

Angiotensinogen diproduksi oleh terutama hepar namun juga diproduksi oleh otak, ginjal, jantung, jaringan vaskuler dan lain-lain.

Sekresi renin oleh ginjal dirangsang secara normal oleh keadaan penurunan baik tekanan darah, volume plasma, aliran darah di ginjal maupun diet natrium juga kondisi hiperadrenergik seperti olah raga atau stres mental.

Efek umum dari sistem ini menjaga perfusi jaringan pada keadaan kekurangan cairan atau hipotensi.<sup>11</sup> Efeknya secara langsung berupa vaso-konstriksi, meningkatkan sekresi aldosteron dengan retensi air dan garam, melepaskan hormon anti diuretik serta memperkuat aktifitas sistem simpatis.<sup>12</sup> Efek tersebut di satu sisi bersifat memperbaiki hemodinamika tubuh dalam keadaan

normal, namun dalam keadaan abnormal ataupun reaksi yang berlebihan justru amat merugikan kesehatan tubuh.

Angiotensin II suatu oktapeptida merupakan vasokonstriktor yang sangat kuat. Peptida ini terbentuk dari aktivasi angiotensin I, suatu dekaeptida oleh angiotensin-converting enzyme (ACE). Walaupun ACE ini terutama terdapat pada endotelial vaskuler paru, namun terdapat juga di endotelial vaskular lain dan jaringan tubuh termasuk miokardium maupun arteri koroner.

Sedangkan angiotensin I terjadi berasal dari angiotensinogen atas pengaruh enzim renin (suatu protease). Aktifitas enzim ini tergantung pada angiotensin I yang terjadi. Konversi angiotensin I ini terjadi di hepar, sedangkan renin itu sendiri terbentuk di ginjal. Renin akan keluar atas rangsangan gangguan aliran darah renal atau hipotensi, kekurangan garam ataupun natriuresis dan perangsangan beta reseptor.

ACE juga disebut kininase II dan ini suatu protease. Enzim protease ini tidak spesifik karena selain bisa mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II juga untuk menghancurkan bradikinin, oleh karenanya disebut juga sebagai kininase.

### Reseptor angiotensin II.

Reseptor angiotensin II ada 2 sub-tipe, AT-1 dan AT-2. Dan reseptor AT-1 ini merupakan prinsip efek dari angiotensin II,<sup>13</sup> dan efeknya berupa vaso-konstriksi, perangsangan kontraksi, hipertrofi miosit dan anti natriuresis. Sedangkan reseptor AT-2 untuk menjaga keseimbangan efek AT-1, sehingga punya efek anti pertumbuhan dan merangsang apoptosis.<sup>14</sup> Anti pertumbuhan akan berefek menurunkan kemungkinan terjadinya *remodeling* yang merugikan pada infark miokard, sedangkan promosi apoptosis dapat meningkatkan jumlah yang mati pada gagal jantung.

### Angiotensin II sebagai vasokonstriktor.

Selain efek langsung angiotensin II pada AT-1 yang menimbulkan vasokonstriksi, enzim ini juga mengakomodasi pelepasan nor-epineprin yang akan juga ber efek vasokonstriksi. Demikian juga sebagian efek vaskuler dari angiotensin II dipicu oleh kenaikan endotelin yang punya sifat vasokonstriksi kuat dan promotor pertumbuhan.<sup>15</sup>

### Angiotensin II sebagai promosi pertumbuhan.

Pada keadaan tertentu baik angiotensin II maupun agonis reseptor alfa telah terbukti dapat merangsang pertumbuhan sel otot vaskuler. Dipikirkan bahwa karena kalsium ikut di dalam proses pertumbuhan, sedangkan kalsium itu sendiri pada jangka pendek ikut berperan dalam kontraksi otot, maka efek panjangnya akan dapat mempengaruhi pertumbuhan maupun proliferasi otot tersebut. Hal ini diperkuat oleh kejadian angiotensin II dapat menaikkan turn-over siklus fosfatidilinositol dan ekspresi growth-stimulating proto-oncogenes.<sup>16</sup>

### Reseptor AT-1 dan hipertrofi jantung.

Penderita hipertensi sering terjadi hipertrofi jantung, hal ini disebabkan oleh berbagai rangsang baik biomekanikal

maupun hormonal. Awalnya hipertrofi miokard dipikirkan sebagai proses adaptasi akibat kenaikan kebutuhan dalam perjalanan penyakit seperti hipertensi, namun demikian selain itu dipikirkan juga pengaruh aktivasi neurohumoral yang terdapat pada hipertensi, akibat serangan infark miokard maupun gagal jantung. Faktor pertumbuhan, sitokain dan hormon-hormon merangsang seluler melalui sinyalnya mengakibatkan pertumbuhan miosit dan fibroblas dan merangsang terbentuknya deposisi matriks ekstraseluler.<sup>17,18</sup>

Berbagai penelitian dengan kultur seluler dan dengan memakai hewan coba demikian juga penelitian klinis didapatkan efek *trophic* dari angiotensin II pada miokard itu lepas dan bersama dengan efek naiknya tekanan darah<sup>17,18,19,20</sup> dan hipertrofi ventrikel itu sendiri merupakan faktor risiko terjadinya kejadian serangan jantung pada penderita hipertensi.<sup>21</sup> Berbagai penelitian klinis mendapatkan bahwa penurunan hipertrofi jantung dapat menurunkan risiko kejadian serangan jantung di kemudian hari. Obat yang dapat mempengaruhi sistem RAS ini terbukti dapat menurunkan atau meregresi pembesaran jantung.<sup>19</sup>

### Reseptor AT-1 dan aterosklerosis.

Berbagai penelitian baik seluler, hewan coba maupun penelitian secara klinis menyokong konsep aktivasi reseptor AT-1 mengakibatkan keluarnya superoksida radikal vaskuler dan mengakibatkan stres oksidatif serta disfungsi endotel.<sup>20</sup> Oleh karenanya penghambatan oleh baik penyekat AT-1 maupun penghambat ACE dapat memperbaiki disfungsi endotel.<sup>21,22</sup> Kenaikan kolesterol darah dapat mengakibatkan terjadinya ekspresi yang berlebihan dari reseptor AT-1.<sup>23</sup> Pada percobaan hewan dengan kolesterol yang tinggi abnormalitas vaskuler dapat diperbaiki dengan pemberian penghambat reseptor AT-1 walaupun baik tekanan darah maupun kolesterol darahnya tidak terpengaruh dengan pengobatan tersebut. Yang paling penting perkembangan lesi aterosklerosis dapat dihambat dengan penghambat AT-1.<sup>24,25</sup> Pada fase awal terbentuknya aterosklerosis angiotensin II dapat meningkatkan ekspresi dari *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM) dan *intercellular adhesion molecule-1* [ICAM] [26], efek angiotensin II ini lewat supresi nitric oxide (NO) dan sekresi reactive oxygen species (ROS).<sup>27,28</sup> Ekspresi monosit CD 11B dapat ditingkatkan oleh angiotensin II dan mengakibatkan interaksi monosit dengan sel endotel yang merupakan awal dari atherogenesis. Fase lebih lanjut dari aterosklerosis adalah terbentuknya *fatty streak* yang ditandai dengan meningkatnya oksidasi LDL-kolesterol dan ekspresi reseptor oks LDL LOX-1 dalam sel-sel endotel, uptake LDL-kolesterol oleh makrofag dan pembentukan sel busa.<sup>23</sup> Proses ini juga dimotori oleh aktivasi reseptor AT-1.<sup>29</sup>

Setelah terjadinya *fatty streak* proses selanjutnya dari atherogenesis adalah terbentuknya plak yang banyak dimotori oleh migrasi dan proliferasi sel-sel otot polos.<sup>26</sup> Ada kejadian bahwa efek migrasi dan proliferasi sel-sel otot polos tersebut dimotori oleh angiotensin II.<sup>30,31</sup> Dan akhirnya kejadian sindroma koroner akut yang merupakan

komplikasi plak atheroma terjadi akibat pecahnya plak yang dimotori oleh peradangan, apoptosis dan degradasi matriks plak.<sup>26</sup> Aktivasi reseptor AT-1 merangsang produksi dan lepasnya produk sitokain seperti interleukin-6 yang akan meningkatkan ekspresi reseptor AT-1 dan pelepasan ROS.<sup>32,33</sup> Apoptosis sel otot polos vaskuler yang merupakan awal kejadian ruptur plak dimotori oleh angiotensin II dan dihambat oleh penyekat reseptor Angiotensin II.<sup>34</sup> Demikian juga angiotensin II dapat meningkatkan ekspresi dan aktifitas MMPs (metalo proteinase) suatu enzim yang mendegradasi matriks ekstraseluler plak dan mengakibatkan ruptur dari plak.<sup>35</sup> Jadi angiotensin II ini berperan aktif pada seluruh stadium atherogenesis mulai dari tingkat seluler, fatty streak, plak sampai dengan kejadian ruptur dari plak pada sindroma koroner akut. Dan penurunan jumlah angiotensin II oleh penghambat ACE maupun tak terjadinya kontaknya dengan reseptor AT-1 akibat pemberian penyekat reseptor AT-1 akan sangat bermanfaat dalam pencegahan atau paling tidak perlambatan progresi atherogenesis serta kejadian sindroma koroner akut.

Penelitian EUROPA (EUropean trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in patients stable coronary Artery disease) ditujukan untuk melihat apakah pengobatan dengan penghambat ACE (perindopril) pada populasi angina stable dengan faktor risiko kecil dan tidak ada gagal jantung dapat menurunkan kematian akibat kardiovaskuler, infark miokard dan cardiac arrest. Number need to treat (NNT) didapatkan 50 pasien harus diterapi selama 4 tahun untuk menyelamatkan satu kejadian kardiovaskuler. Oleh karenanya pengobatan dengan perindopril sangat dianjurkan diberikan sebagai tambahan obat-obatan prevensi lainnya yang telah diberikan lebih dahulu.<sup>36</sup>

### Reseptor AT-1 dan infark miokard.

Reseptor AT-1 sangat berperan dalam baik kejadian maupun pengobatan hipertensi, dan faktor risiko lain seperti hiperkolesterolemia dan diabetes, dimana peningkatan aktivitasnya akan berdampak pada kejadian kejadian vaskuler yang amat merugikan.

Hubungan reseptor AT-1 dengan miokard infark lebih kearah pada proses remodeling.<sup>36</sup> Infark miokard mengakibatkan hilangnya sebagian kemampuan fungsi kontraktilnya dan *overload* kerja dari jaringan miokard yang tidak rusak. Terjadi proses adaptasi untuk merekonstruksikan kembali otot jantung. Peningkatan kebutuhan baik nutrisi maupun oksigenasi yang berlangsung lama pada area bebas infark yang bekerja lebih keras ini mengakibatkan terjadinya perubahan atau ekspresi kembali foetal gene programmes yang menimbulkan modifikasi phenotypic diantaranya terjadinya fibrosis dan kematian sel-sel otot jantung. Disamping stres mekanik ini remodeling ventrikel ini juga diatur oleh aktifitas neurohumoral yang berlebih termasuk sistem simpatis dan RAS. Aktivasi reseptor AT-1 dapat merangsang kejadian apoptosis sel miokard dan fibrosis dan dapat mengakibatkan ter-induksinya foetal myocardial pheno type.<sup>20,37</sup> Penelitian dengan hewan coba telah membuktikan bahwa penghambatan pada reseptor AT-1

dengan pemberian agen penyekat reseptor AT-1 ataupun dengan modifikasi genetik dapat menurunkan baik perluasan infark, kejadian apoptosis jantung maupun fibrosis sehingga dapat meningkatkan dan memperpanjang survival.<sup>38,39</sup> Demikian juga pada penelitian dengan manusia didapatkan baik penyekat ACE maupun reseptor AT-1 dapat menurunkan baik angka kesakitan maupun angka kematian pada penderita setelah serangan infark miokard.<sup>40,41</sup>

### Reseptor AT-1 dan gagal jantung.

Hipertensi yang berlangsung lama dan infark miokard merupakan faktor yang mempermudah terjadinya gagal jantung kongesti. Karena reseptor AT-1 sangat berperan baik pada hipertensi maupun infark miokard, maka penyekat ACE maupun reseptor AT-1 sangat berguna dalam pencegahan gagal jantung kongesti, disamping pada gagal jantung itu sendiri terjadi perangsangan neurohumoral baik sistem simpatis maupun RAS akibat menurunnya isi semenit. Aktivasi neurohumoral ini merupakan petanda prognosa yang kurang baik, karena akibatkan kenaikan frekuensi jantung, afterload dan retensi air dan garam. Kenaikan katekolamin dan terutama angiotensin II baik dalam sirkulasi maupun lokal merangsang terjadinya gangguan pengaturan kalsium intraseluler, kontraksi seluler dan ekspresi kembali gene fetal, apoptosis miokard dan fibrosis.<sup>20,42,43</sup> Preload dan afterload yang tinggi, berkurangnya fungsi kontraktil otot jantung pada gagal jantung menimbulkan berbagai keluhan klinis sesak nafas dan berimbaskan pada tingginya angka kematian pada gagal jantung. Penghambat ACE dan atau reseptor AT-1 menurunkan aktifitas neurohumoral dari RAS, sistem simpatis dan sitokain. Hal ini akan akibatkan penurunan frekuensi jantung, tekanan darah, afterload dan retensi air dan garam yang merupakan target pengobatan pada gagal jantung kongestif. Demikian juga apoptosis dan fibrosis pada lokal miokard akan juga dicegah.<sup>42,43</sup>

Oleh karena itu penyekat ACE maupun reseptor AT-1 baik secara sendiri maupun bersama dapat menurunkan baik angka kesakitan ataupun kematian pada gagal jantung kongestif.<sup>44,45</sup>

### Pengertian Overdrive simpathis

Sistema saraf simpatis berperan terhadap berbagai fungsi homeostasis termasuk balans energi dan kontrol tekanan darah.<sup>40</sup> Aktifasi sistema saraf simpatis akibatkan keluarnya neurotransmitter, nor-epinephrin dan epinephrin ] yang akan mengaktifkan reseptor alfa dan beta dan menyiapkan badan untuk aktifitas fisik.<sup>41</sup>

Efeknya di jantung, vaskuler dan ginjal lewat keluarnya nor-epinephrin yang merangsang reseptor adrenergik beta1 di jantung, vaskuler dan ginjal.<sup>40,42</sup> Meningkatnya nor-epinephrin secara kronis punya peranan timbul dan berkembangnya metabolik sindrome dan faktor-faktor risiko kardiovaskular yang lain.<sup>40,42</sup> Disfungsi simpatis ini dipercaya terjadi akibat berbagai mekanisme termasuk mekanisme reflek (gangguan baroreseptor arteri), faktor metabolik (resistensi insulin) dan faktor humoral (angiotensin II dan leptin).<sup>40</sup> Overdrive simpatis meningkatkan frekuensi jantung dan akibatkan

meningkatnya berbagai macam faktor risiko<sup>43,44</sup> dan kalau hal tersebut tidak diatasi akan mengakibatkan terjadinya gagal jantung, sindroma koroner akut dan kematian mendadak.<sup>43</sup> Disfungsi ataupun overdrive simpatis merupakan dasar terjadinya gangguan kardiovaskular termasuk hipertensi esensial, penyakit jantung koroner dan gagal jantung

Aktifasi sistema saraf simpatis memicu keluarnya nor-epinephrin yang akan merangsang reseptor adrenergik beta 1 di jantung vaskuler dan ginjal. Di jantung akibatkan frekuensi jantung meningkat, menurunkan variabilitas frekuensi jantung dan meningkatkan kontraktilitas otot jantung. Frekuensi jantung yang cepat akibatkan stres mekanik pada sistem vaskuler dan akibatkan disfungsi endotel yang merupakan awal proses atherogenesis bahkan akibatkan ruptur dari plak kalau sudah terbentuk sementara itu meningkatnya frekuensi jantung akibatkan fase diastolik memendak, isi sekuncup menurun dan memicu terjadinya iskemia miokard. Meningkatkan kadar nor-epinephrin akibatkan miosit alami apoptosis.

Pada ginjal perangsangan reseptor beta 1 ini akibatkan meningkatnya pelepasan renin dan memicu meningkatnya baik angiotensin II maupun aldosteron sehingga meningkatkan tekanan darah, frekuensi nadi dan ikut berperan menimbulkan iskemia miokard, hipertrofi ventrikel dan gagal jantung.<sup>42</sup>

Tingginya kadar nor-epinephrin dan berlangsung terus aktivasi reseptor beta 1 akibatkan turunnya nilai ambang aritmia ventrikuler yang ganas, nekrosis miosit, apoptosis dan trauma endotel vaskuler dan disfungsi endotel dan mulainya proses atherogenesis bahkan memicu terjadinya ruptur plak yang sudah terbentuk.<sup>45</sup>

Tingginya nor-epinephrin secara terus menerus akibatkan hipertensi terutama waktu malam (non dipper) dan merangsang keluarnya renin di ginjal dan terbentuknya angiotensin II. Hal ini akibatkan meningkatnya tekanan

intra glomerulus dan bisa akibatkan nephropathi dan selanjutnya meningkatkan lagi nor-epinephrin terutama di dalam miokard. Terjadilah lingkaran setan pelepasan nor-epinephrin dan aktifitas angiotensin II.<sup>45,46</sup>

Aktifasi simpatis memainkan peranan penting terhadap stres mental. Stres mental yang akut akibatkan meningkatnya hormon kortikotropin, kortisol dan sitokain. Semua faktor ini akibatkan disfungsi endotel yang akibatkan menurunnya respons vaso dilatasi oleh shear stress dan akibatkan iskemia.<sup>47</sup>

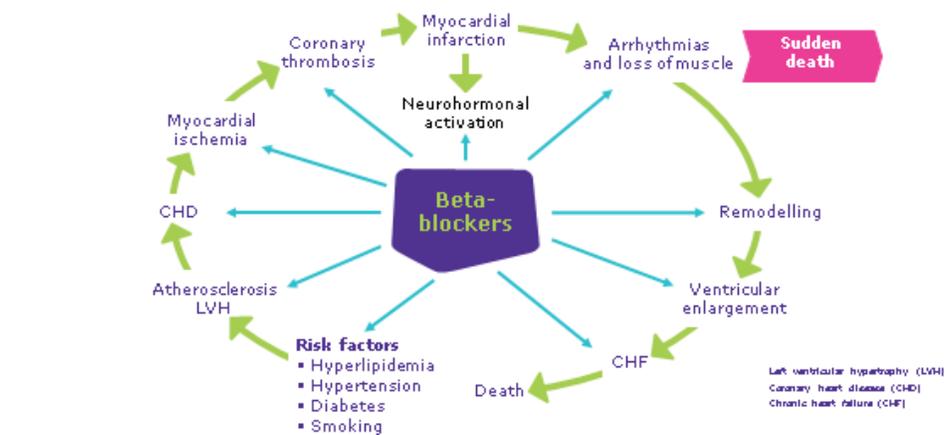
Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan memperburuk prognosa pada penyakit jantung koroner.<sup>48</sup> Obesitas sentral sejalan dengan tingginya aktivitas simpatis terutama kalau disertai dengan hipertensi. Hubungan ini akibat adanya meningkatnya produksi insulin akibat disfungsi endotel, resistensi insulin dan meningkatnya kadar leptin. Adiposite sentral memproduksi beberapa adipokinin yang toksik pada vaskuler yang akan beraksi di hepar untuk melepaskan reaktif protein C. Adipokinin ini juga memproduksi sel sel radang dan akibatkan disfungsi endotel dan resistensi insulin. Adiposit sentral juga memproduksi leptin yang seperti insulin akan meningkatkan rangsang simpatis dan akibatkan overdrive.

Disinilah terlihat ada hubungan antara obesitas sentral dan terjadinya penyakit kardiovaskuler.<sup>46</sup>

**Penghambat beta dalam rangka menjaga kestabilan vaskuler**

Perjalanan penderita hipertensi merupakan perjalanan yang panjang dan bisa akibatkan berbagai gangguan *continuum* kardiovaskuler baik bersama dengan faktor risiko lain seperti diabetes, hiperlipemia dan kebiasaan merokok ataupun berdiri sendiri (gambar 1).

**Beta-blockers can intervene at many points in the cardiovascular continuum<sup>1</sup>**



Graph adapted from reference 1  
 1. Adapted from Villarrubia R, Erdosam F. Beta-blockade across the cardiovascular continuum - when and where to use? Eur Heart J Suppl. 2009;11(Suppl. A):1-2.

Gambar 1.

Cardiovaskuler continuum sangat penting dalam perjalanan penderita dengan hipertensi baik sendiri maupun bersama dengan faktor risiko lain dan penghambat beta sangat besar perannya di dalam menjaga perjalanan tersebut terutama pada penderita hipertensi muda dengan overdrive simpatis.<sup>49</sup> Penghambat beta1 yang selektif terutama sangat baik untuk pengobatan hipertensi disertai dengan overdrive simpatis Reseptor beta 1 yang terletak di jantung dan ginjal apabila terangsang oleh nor-epinephrin akan meningkatkan pelepasan renin dan meningkatkan frekuensi jantung.<sup>42</sup> Reseptor beta2 terletak di otot polos bronchial akan mengakibatkan bronchodilator dan vasodilator kalau merangsang vaskuler.<sup>46</sup> Penghambat beta yang sangat selektif punya keunggulan tersendiri karena agen ini mampu menurunkan frekuensi jantung dan hipertensi lewat pengambatan reseptor beta1, sementara tidak berefek penghambatan beta2 baik di paru maupun vaskuler.<sup>42</sup> Penghambat beta1 terutama sangat baik pada terapi hipertensi pada orang obese dengan diabetes tipe 2. Obesitas sentral dan diabetes biasanya disertai dengan resistensi insulin sedangkan setral adeposit akibatkan pelepasan leptin yang bersamanya akan lebih meningkatkan pelepasan nor-epinephrin. Dan hal inipun akan juga meningkatkan pelepasan renin angiotensi dan aldosteron dan seperti leptin dan insulin inipun akan juga meningkatkan pelepasan nor-epinephrin sehingga terjadilah proses lingkaran setan.

Penghambat Beta1 selektif menurunkan perangsangan beta kronis beta 1 sehingga mampu menurunkan risiko terjadinya aritmia ventrikel mengurangi terjadinya vaso konstriksi dan perusakan miosit serta menurunkan produksi renin oleh ginjal.<sup>42</sup>

Penghambat beta mempunyai klasifikasi yang berbeda dalam penghambatan reseptor beta, propranolol menghambat reseptor baik beta 1 maupun beta 2, sedangkan atenolol bisoprolol dan metoprolol menghambat lebih ke beta 1 dan Karena jaringan jantung mengandung banyak reseptor beta 1 maka agen tersebut disebut kardio-selektif dan oleh karenanya aman terhadap penghambatan beta 2 yang banyak terdapat di paru dan pembuluh darah perifer. Namun demikian pemakaiannya dalam dosis besar pada penghambat beta yang kardio selektif bisa juga menghambat reseptor beta 2. Beberapa penghambat beta punya aktivitas intrinsic sympathomimetic activity (ISA) seperti acebutolol dan pindolol sehingga melemahkan efek penghambatan reseptor beta terhadap katekol-amin. Penghambat beta dengan ISA ini akan menurunkan kemampuannya menurunkan frekuensi jantung dibandingkan agen tanpa efek ISA sehingga mengurangi kemampuan kardio protetikanya, oleh karenanya sebaiknya tidak diberikan pada penderita gagal jantung dan setelah serangan jantung [50]. Penghambatan reseptor beta 1 lebih ber efek pada dosis yang lebih rendah pemberian bisoprolol pada dosis 20mg atau lebih bisa berefek pada penghambatan reseptor beta 2. Pada dosis rendah penghambat beta selektif bermanfaat pada pasien hipertensi aritmia dan gagal jantung.<sup>46</sup>

Mekanisme kerja penghambat beta adalah mengblokir reseptor beta sehingga menghambat efek neurotransmitter adrenergik, nor-epinephrin dan adrenalin. Pada populasi individu dengan obese, diabetik dan hipertensi dengan aktifitas simpatis yang berlebihan penghambat beta sangat bermanfaat untuk mengatasinya.<sup>51</sup> Ada tiga generasi penghambat beta, generasi pertama tidak selektif contohnya propranolol, generasi kedua beta 1 selektif contohnya atenolol, metoprololdan bisoprolol generasi ketiga punya efek tambahan seperti vasodilator contohnya carvedilol dan nebivolol. Keuntungan dari penghambat beta 1 selektif terhadap jantung menurunkan frekuensi jantung, kontraktilitas miokard dan dengan sendirinya tekanan darah, terhadap hanya sedikit akibatkan spasme bronkial dan pada sistem perifer hanya sedikit akibatkan gangguan metabolik maupun efek samping sirkulasi. Sedangkan yang tidak selektif efek kardiaknya sama namun lebih banyak akibatkan efek paru maupun perifer. Bisoprolol termasuk penghambat beta yang punya sifat baik hidropilik maupun lipopilik pada derajat yang hampir sama, sehingga bisoprolol kurang lipopilik dibandingkan propranolol namun lebih lipopilik dibandingkan atenolol. Kondisi ini sangat menguntungkan karena mempunyai keunggulan baik lipopilik sehingga penyerapannya cukup tinggi dan hidropilik sehingga lama bertahan di darah. Pencegahannya terhadap infark bisoprolol yang merupakan penghambat beta 1 selektif dengan tanpa efek ISA lebih protektif dibandingkan dengan yang tidak selektif dan tanpa efek ISA apalagi sangat jauh lebih baik dibandingkan dengan baik yang selektif dengan ISA apalagi terhadap yang tidak selektif dengan ISA. Tidak ada perbedaan nyata pemakaian bisoprolol 5mg dan 10 mg efeknya terhadap penurunan tekanan darah diastolik dan ditoleransi dengan baik untuk usia muda dan tidak ada efek samping jelek pada usia tua.<sup>52</sup> Pada penelitian terhadap 56 penderita hipertensi dengan bisoprolol 10mg dibandingkan dengan enalapril 20mg selama 6 bulan didapatkan efek yang sama terhadap regresi miokard secara ekhokardiografi. Oleh karena banyaknya indikasi pada pemakaian bisoprolol maka agen ini merupakan agen yang bisa digunakan pada pasien dengan angina pectoris, setelah alami infark miokard, gagal jantung, takhikardi, atrial fibrilasi dan bisa digunakan pada saat hamil.<sup>53</sup>

Ada tiga penelitian yang besar tentang keamanan bisoprolol tentang pada gagal jantung kronis yaitu CIBIS 1 yang dipublikasikan pada tahun 1994, CIBIS 1 masih menempatkan ACE\_I sebagai terapi utama sedangkan bisoprolol sebagai tambahan saja, CIBIS 2 pada tahun 1999 dan CIBIS 3 pada tahun 2005. Pada CIBIS 2 terbukti penambahan bisoprolol pada terapi standar untuk gagal jantung bisa menekan baik angka mortalitas maupun morbiditas [53].

Bisoprolol mempunyai efek khusus di luar efek terhadap tekanan darah di dalam proteksinya terhadap pencegahan serangan jantung yang berulang terutama kalau diberikan secepatnya setelah serangan jantung [54]. Memang penghambat beta bukan merupakan prioritas pertama pada hipertensi, namun pada kondisi dimana ada kontra-

indikasi pemakaian ACE-I atau ARB, wanita dengan kecenderungan hamil dan terutama dengan sympathetic drive yang meningkat.

### Simpulan.

Hipertensi selain sulit diketemukan juga sangat sukar di kontrol serta mempunyai beberapa akibat jelek baik gagal jantung penyakit jantung koroner aritmia bahkan juga kematian mendadak.

Berberapa trial telah dilakukan dan didapatkan acuan dalam penanganan hipertensi agar terbebas dari komplikasi.

Penghambat beta dalam hal ini bisoprolol merupakan jawaban sebagai tambahan terapi pada penderita hipertensi karena bersifat kardio-protektif punya efek anti aritmia, regresi miokard dan bisa diberikan pada wanita hamil atau yang disangkakan hamil.

### References

1. American Heart Association. Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 2005.
2. Francis GS. Acute Heart Failure: patients management of a growing epidemic. *Am Heart Hosp J*. 2004;2[Suppl 1]:10-4.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561-6.
4. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1992;117:502-10.
5. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:253-59.
6. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22[Suppl A]:49A-55A.
7. Hoo KKL, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The Epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22[SupplA]:6A-13A.
8. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
9. Ruddy MC, Kostis JB, Frishman WH: Drugs that affect the Renin-Angiotensin System in Frishman WH, Sonnenblick EH [eds]: *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. The McGraw-Hill Companies, Inc; 1997.
10. Skeggs LT, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of hypertensin converting enzyme. *J Exp Med* 103;295,1956.
11. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Liebermann S. Hypotensive agents and pressor substances: The effects of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. *J Am Med Assoc* 174;234,1960.
12. Sancho J RE R, Burton J: The role of renin - angiotensin - aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects. *Circulation* 53;400,1976.
13. Zimmerman B, Sybertz E, Wong P: Interaction between sympathetic and renin angiotensin system. *J Hypertens* 2;581,1984.
14. Timmermans P, Benfield P, Chiu AT. Angiotensin-II receptors and functional correlates. *Am J Hypertens* 1992;5[Suppl]:221S-35S.
15. Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93: 156-60.
16. Miller Jr FJ, Gutermann DD, Rios CD, et al. Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. *Cir Res* 1998;82: 1298-305.
17. Lyall F, Dornan ES, McQueen J, et al. Angiotensin II increases proto-oncogene expression and phosphoinositide turn-over in vascular smooth muscle cells via the angiotensin II AT-1 receptor. *J Hypertens* 1992;10: 1463-9.
18. Frey N, Katus HA, Olsen, EN, et al. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 2004;109:1580-9.
19. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med*. 1999;341:1276-83.
20. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsel SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study [LIVE]: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 995-1003.
21. Ohta K, Kim S, Wanibuchi H, et al. Contribution of local renin angiotensin system to cardiac hypertrophy, phenotypic modulation, and remodeling in TGR [mRen2]27 transgenic rats. *Circulation* 1996;94: 785-91.
22. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114: 345-52.
23. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH, et al. Acute and chronic angiotensin I receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2000;101: 2349-54.
24. Nikenig G, Jung O, Strehlow K, et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol* 1997;272:H2701-7.
25. Stawn WB, Chappell MC, Dean RH, et al. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000;101: 1586-93.
26. Warnholtz A, Nickenig G, Schultz E, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999;99: 2027-33.
27. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340: 115-26.
28. Chen CL, Tummala PE, Olbrych MT, et al. Angiotensin II induces monocyte

- chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998;83: 952-9.
29. Pueyo ME, Gonzales W, Nicoletti A, et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 645-51.
  30. Morawietz H, Reuckschloss U, Niemann B, et al. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 1999;100: 899-902.
  31. Nikenig G, Harrison DG. The AT[1]-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part 1: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002;105: 939-6.
  32. Mueller C, Baudler S, Welzel H, et al. Identification of a novel redox-sensitive gene, Id3, which mediates angiotensin II-induced cell growth. *Circulation* 2002;105: 2423-8.
  33. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin-6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaques instability. *Circulation* 2000;101: 1372-8.
  34. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004;94: 534-41.
  35. Bascands JL, Girolami JP, Trolly M, et al. Angiotensin II induces phenotype-dependent apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2001;38: 1294-9.
  36. Cipollone F, Fazio M, Lezzi A, et al. Blockade of the angiotensin II type-1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation* 2004;109: 1482-8.
  37. The EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [the EUROPA study]. *Lancet* 2003;362:782-88.
  38. Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW, et al. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36: 281-306.
  39. Harada K, Sugaya T, Murakami K, et al. Angiotensin II type 1A receptor knockout mice display less left ventricular remodeling and improved survival after myocardial infarction. *Circulation* 1999;100: 2093-9.
  40. 1. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2006;29: 839-47.
  41. 2. McCorry KL. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007;71(4):78.
  42. 3. Egan BM, Basile J, Chilton RJ et al. Cardioprotection: the role of  $\beta$ -blocker therapy. *J Clin Hypertens*. 2005;7(7):409-16.
  43. 1. Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15: 253-59.
  44. 2. Heusch G. Heart rate and heart failure: not a simple relationship. *Circ J*. 2011;75: 229-36.
  45. 1. Cruickshank JM. Beta-blockers and diabetes: the bad guys come good. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002;16(5):457-70.
  46. 2. Cruickshank JM. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA;2011; Fig. 3-8.
  47. 1. Poitras VJ, Pyke KE. The impact of acute stress on vascular endothelial function: Evidence, mechanisms and importance. *Int J Psychophysiol*. 2013;88(2):124-35.
  48. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34: 2949-3003.
  49. Willenheimer R, Erdmann E. Beta-blockade across the cardiovascular continuum - when and where to use? *Eur Heart J Suppl*. 2009;11(Suppl A): A1-2.
  50. Cruickshank JM. The  $\beta$ 1 hyperselectivity in  $\beta$ -blocker treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(suppl 1): S35-S46
  51. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type-2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359: 1565-76.
  52. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; XXVII (5):335-371
  53. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. for the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28: 1462-1536
  54. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338: b1665.