

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Kelainan Hipertensi

Bryn A. Boslett, MD
Brian S. Schwartz, MD



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

Berdasarkan *National Health and Nutrition Survey* hingga 2016, sekitar 45% orang dewasa di Amerika Serikat memiliki tekanan darah lebih dari 140/90 mm Hg atau sedang dirawat karena hipertensi. Sekitar 80% orang dengan hipertensi menyadari diagnosis dan 75% menerima pengobatan, tetapi hipertensi terkontrol hanya 52% dari mereka yang terkena. Morbiditas dan mortalitas kardiovaskular meningkat karena tekanan darah sistolik dan diastolik meningkat, tetapi pada individu di atas usia 50 tahun, tekanan sistolik dan tekanan nadi merupakan prediktor komplikasi yang lebih baik daripada tekanan diastolik. Prevalensi hipertensi meningkat dengan bertambahnya usia, dan lebih sering terjadi pada orang kulit hitam daripada kulit putih. Kontrol tekanan darah yang memadai mengurangi kejadian sindrom koroner akut sebesar 20-25%, stroke sebesar 30-35%, dan gagal jantung sebesar 50%.

BAGAIMANA TEKANAN DARAH DIUKUR DAN DIDIAGNOSIS HIPERTENSI?

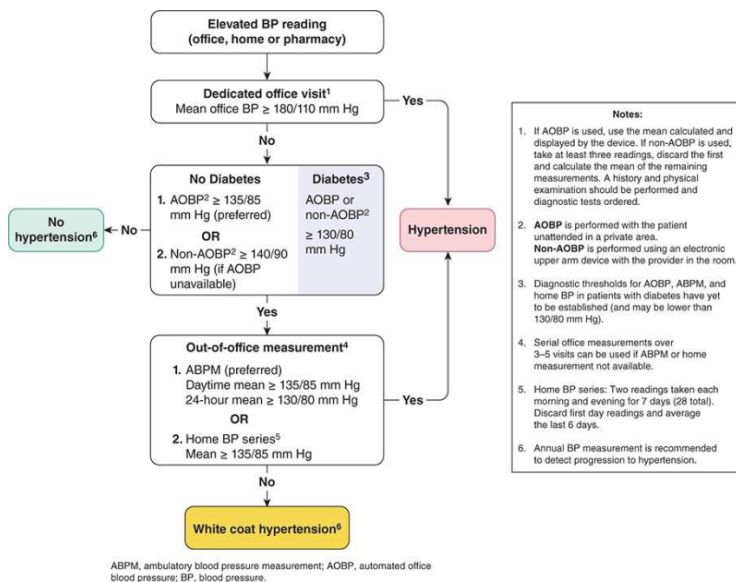
Tekanan darah harus diukur dengan sphygmomanometer

yang terkalibrasi dengan baik. Lebar *bladder* di dalam manset harus melingkari setidaknya 80% dari lingkaran lengan. Pembacaan harus dilakukan setelah pasien beristirahat dengan nyaman, punggung ditopang dalam posisi duduk atau terlentang, setidaknya selama 5 menit dan setidaknya 30 menit setelah merokok atau minum kopi. *Automated office blood pressure readings*, dibuat dengan perangkat berbasis kantor yang memungkinkan beberapa pengukuran otomatis setelah periode istirahat yang telah diprogram sebelumnya, menghasilkan data yang independen dari bias preferensi digit (kecenderungan untuk menyukai angka yang diakhiri dengan nol atau lima) dan fenomena "jas putih" (di mana tekanan darah meningkat di klinik tetapi normal di rumah). Pengukuran tekanan darah yang dilakukan di luar lingkungan kantor, baik dengan pemantauan mandiri intermiten (tekanan darah di rumah) atau dengan perangkat otomatis yang diprogram untuk melakukan pengukuran secara berkala (tekanan darah rawat jalan) merupakan prediktor hasil yang lebih kuat dan dianjurkan dalam pedoman klinis. Pengukuran di rumah juga membantu dalam membedakan hipertensi jas putih dari

hipertensi yang resisten terhadap pengobatan, dan dalam diagnosis “*masked hypertension*” (di mana tekanan darah normal di klinik tetapi meningkat di rumah). Risiko kardiovaskular yang terkait dengan *masked hypertension* mirip dengan yang diamati pada hipertensi berkelanjutan.

Sebuah pembacaan tekanan darah tinggi tunggal tidak cukup untuk menegakkan diagnosis hipertensi. Pengecualian utama untuk aturan ini adalah presentasi hipertensi dengan bukti tegas kerusakan organ akhir yang mengancam jiwa, seperti yang terlihat pada hipertensi emergensi, atau pada hipertensi urgensi di mana tekanan darah lebih besar dari 220/125 mm Hg tetapi kerusakan organ akhir yang mengancam jiwa tidak ada. Dalam kasus yang kurang parah, diagnosis hipertensi tergantung pada serangkaian pengukuran tekanan darah, karena pembacaan dapat bervariasi dan cenderung mundur ke arah rata-rata seiring waktu. Pasien yang tekanan darah awalnya dalam kisaran hipertensi menunjukkan penurunan terbesar menuju kisaran normal antara pertemuan pertama dan kedua. Namun, perhatian terhadap ketepatan diagnostik perlu diimbangi dengan pemahaman akan pentingnya menegakkan diagnosis

hipertensi secepat mungkin, karena penundaan 3 bulan dalam pengobatan hipertensi pada pasien berisiko tinggi dikaitkan dengan peningkatan dua kali lipat dalam morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Berdasarkan data epidemiologi, ambang batas konvensional 140/90 mm Hg untuk diagnosis hipertensi telah direvisi. Pedoman 2017 dari *American College of Cardiology* dan *American Heart Association* (ACC/AHA) menyarankan bahwa, untuk pengukuran berbasis kantor konvensional, **normal** didefinisikan sebagai kurang dari 120/80 mm Hg, **elevated** sebagai 120–129/kurang dari 80 mm Hg, **stadium 1** sebagai 130–139/80–89 mm Hg dan **stadium 2** lebih besar dari atau sama dengan 140/90 mm Hg. Seperti yang dicontohkan oleh pedoman Hipertensi Kanada 2017 (Gambar 11-1), pengukuran tekanan darah otomatis dan di rumah telah dianggap lebih menonjol dalam algoritme diagnostik yang diterbitkan oleh banyak kelompok kerja hipertensi nasional. Tekanan darah ekuivalen untuk mode pengukuran yang berbeda ini dijelaskan pada Tabel 11-1.



Gambar 11-1. Menurut rekomendasi ini, jika pengukuran AOBP tidak tersedia, tekanan darah yang dicatat secara manual di kantor dapat diganti jika diambil sebagai rata-rata dari dua pembacaan terakhir dari tiga pembacaan berturut-turut. Perhatikan bahwa ambang tekanan darah untuk mendiagnosis hipertensi lebih tinggi jika dicatat secara manual dalam pedoman ini. Jika pemantauan tekanan darah di rumah tidak tersedia, pengukuran kantor yang dicatat selama tiga hingga lima kunjungan terpisah dapat diganti. (*Reproduced*, dengan izin, dari Leung AA et al; Hypertension Canada. Pedoman Hipertensi Canada 2017 untuk diagnosis, penilaian risiko, pencegahan, dan pengobatan hipertensi pada orang dewasa. *Can J Cardiol.* 2017 Mei;33(5):557–76. Erratum dalam: *Can J Cardiol.* 2017 Des;33(12):1733–4. Hak Cipta © 2017 Canadian Cardiovascular Society. Diterbitkan oleh Elsevier Inc. Semua hak dilindungi undang-undang.)

Tabel 11-1. Nilai tekanan darah yang sesuai di berbagai metode pengukuran tekanan darah.

Pengukuran Manual di Klinik ¹	Pengukuran Tekanan Darah di Rumah	Pengukuran Tekanan Darah Rawat Jalan (siang hari)	Pengukuran Tekanan Darah Rawat Jalan (malam hari)	Pengukuran Tekanan Darah Rawat Jalan (24 jam)
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

¹Teakanan darah manual klinik secara kritis bergantung pada teknik penggunaan alat otomatis pada pengaturan yang tidak tepat membuat hasil tekanan darah sistolik 9-13 mm Hg lebih rendah dibanding tekanan manual klinik.

Pembacaan tekanan darah rawat jalan biasanya terendah pada malam hari dan hilangnya penurunan nokturnal ini merupakan prediktor dominan risiko kardiovaskular, terutama risiko stroke trombotik. Penekanan peningkatan tekanan darah pagi yang normal dikaitkan dengan kemungkinan peningkatan perdarahan otak. Selanjutnya, variabilitas tekanan darah sistolik memprediksi kejadian kardiovaskular secara independen dari tekanan darah sistolik rata-rata.

Penting untuk diketahui bahwa diagnosis hipertensi tidak secara otomatis memerlukan perawatan obat; keputusan ini tergantung pada pengaturan klinis, seperti yang dibahas di bawah ini.

- Greenland P et al. The New 2017 ACC/AHA Guidelines “up the pressure” on diagnosis and treatment of hypertension. *JAMA*. 2017 Dec 5;318(21):2083–4. [PMID: 29159417]
- Jin J. *JAMA* patient page. Checking blood pressure at home. *JAMA*. 2017 Jul 18;318(3):310. [PMID: 28719694]
- Leung AA et al; Hypertension Canada. Hypertension Canada’s 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol*. 2017 May;33(5):557–76. Erratum in: *Can J Cardiol*. 2017 Dec; 33(12):1733–4. [PMID: 28449828]
- Melville S et al. Out-of-office blood pressure monitoring in 2018. *JAMA*. 2018 Nov 6;320(17):1805–6. [PMID: 30398589]
- Myers MG. Automated office blood pressure—incorporating SPRINT into clinical practice. *Am J Hypertens*. 2017 Jan;30(1):8–11. [PMID: 27551025]
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019 Aug 24;394(10199):639–51. [PMID: 31327564]

PENDEKATAN HIPERTENSI

Etiologi dan Klasifikasi

A. Hipertensi Esensial Primer

"Hipertensi esensial" adalah istilah yang diterapkan pada 95% pasien hipertensi di mana peningkatan tekanan darah dihasilkan dari interaksi kompleks antara beberapa faktor genetik dan lingkungan. Proporsi dianggap sebagai "esensial" akan berkurang dengan peningkatan deteksi sekunder yang jelas penyebab dan dengan pemahaman yang lebih baik tentang patofisiologi. Hipertensi esensial terjadi pada 10-15% orang dewasa kulit putih dan 20-30% orang dewasa kulit hitam di Amerika Serikat. Onset biasanya antara usia 25 dan 50 tahun; tidak biasa sebelum usia 20 tahun. Jalur yang paling dipahami yang mendasari hipertensi termasuk *overactivation* dari sistem saraf simpatik dan *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), penumpukan hubungan tekanan-natriuresis, variasi dalam perkembangan kardiovaskular dan ginjal, dan peningkatan kadar natrium dan kalsium intraseluler.

Faktor eksaserbasi termasuk obesitas, *sleep apnea*, peningkatan asupan garam, penggunaan alkohol berlebihan, merokok, polisitemia, terapi obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dan asupan kalium rendah. Obesitas adalah berhubungan dengan peningkatan volume intravaskular, peningkatan curah jantung, aktivasi

sistem renin-angiotensin, dan, mungkin, peningkatan *outflow* simpatis. Penurunan berat badan yang didorong oleh gaya hidup menurunkan tekanan darah secara sederhana, tetapi pengurangan berat badan yang dramatis setelah operasi bariatrik menghasilkan peningkatan tekanan darah pada sebagian besar pasien, dan remisi aktual hipertensi pada 20-40% dari kasus. Pada pasien dengan *sleep apnea*, pengobatan dengan *continuous positive airway pressure* (CPAP) telah dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah. Peningkatan asupan garam mungkin meningkatkan tekanan darah pada beberapa individu jadi pembatasan diet garam dianjurkan pada pasien dengan hipertensi. Penggunaan alkohol berlebihan juga meningkatkan tekanan darah, mungkin dengan meningkatkan plasma katekolamin. Hipertensi bisa sulit dikendalikan pada pasien yang mengkonsumsi lebih dari 40 g etanol (dua minuman) setiap hari atau minum dalam "binges." Merokok meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan norepinefrin plasma. Meskipun efek jangka panjang merokok pada tekanan darah kurang jelas, efek sinergis dari merokok dan tekanan darah tinggi pada risiko kardiovaskular adalah didokumentasikan dengan

baik. Hubungan olahraga dengan hipertensi bervariasi. Latihan aerobik menurunkan tekanan darah pada individu yang sebelumnya tidak banyak bergerak, tetapi latihan yang semakin berat pada subjek yang sudah aktif memiliki efek yang lebih kecil. Hubungan antara stres dan hipertensi tidak ditetapkan. Polisitemia, baik primer, diinduksi obat, atau karena volume plasma berkurang, meningkatkan viskositas darah dan dapat meningkatkan tekanan darah. NSAID menghasilkan peningkatan tekanan darah rata-rata 5 mm Hg dan sebaiknya dihindari pada pasien dengan batas atau tekanan darah tinggi. Asupan kalium rendah dikaitkan dengan tekanan darah tinggi pada beberapa pasien; asupan 90 mmol/hari dianjurkan.

Kompleks kelainan yang disebut "**sindrom metabolik**" (obesitas tubuh bagian atas, resistensi insulin, dan hipertrigliseridemia) dikaitkan dengan perkembangan hipertensi dan peningkatan risiko hasil kardiovaskular yang merugikan. Pasien yang terkena biasanya juga memiliki kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) yang rendah dan peningkatan katekolamin dan penanda inflamasi seperti protein C-reaktif.

B. Hipertensi Sekunder

Sekitar 5% pasien memiliki hipertensi sekunder akibat penyebab spesifik yang dapat diidentifikasi (Tabel 11-2). Hipertensi sekunder harus dicurigai pada pasien dengan hipertensi yang berkembang pada usia dini atau setelah usia 50 tahun, dan pada pasien yang sebelumnya terkontrol dengan baik yang menjadi refrakter terhadap pengobatan. Hipertensi yang resisten terhadap dosis maksimum tiga obat adalah petunjuk lain, meskipun beberapa obat biasanya diperlukan untuk mengontrol hipertensi pada orang dengan diabetes. Penyebab sekunder termasuk sindrom genetik; penyakit ginjal; penyakit pembuluh darah ginjal; hiperaldosteronisme primer; sindrom Cushing; feokromositoma; koarktasio aorta dan hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan, penggunaan estrogen, hiperkalsemia, dan obat-obatan.

Tabel 11–2. Penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi.

<i>Sleep apnea</i>

Diinduksi obat atau terkait obat Penyakit ginjal kronis Aldosteronisme primer Penyakit renovaskular Terapi kortikosteroid jangka panjang dan sindrom Cushing Pheochromocytoma Koarktasio aorta Penyakit tiroid atau paratiroid

Data dari Chobanian AV et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560–72

1. Penyebab genetik—Hipertensi dapat disebabkan oleh mutasi pada gen tunggal, yang diturunkan secara Mendel. Meskipun jarang, kondisi ini memberikan wawasan penting tentang regulasi tekanan darah dan mungkin dasar genetik dari hipertensi esensial. Aldosteronisme yang dapat diperbaiki dengan glukokortikoid adalah penyebab dominan autosomal dari hipertensi awitan dini dengan aldosteron normal atau tinggi dan kadar renin rendah. Pada sindrom kelebihan mineralokortikoid yang nyata, hipertensi awitan dini dengan alkalosis metabolik hipokalemik diturunkan secara resesif autosomal. Meskipun renin plasma rendah dan kadar aldosteron plasma sangat rendah pada pasien ini, antagonis aldosteron efektif dalam mengendalikan hipertensi. *Glycyrrhetic acid*, ditemukan dalam licorice,

menyebabkan peningkatan tekanan darah melalui penghambatan 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Sindrom hipertensi yang diperburuk pada kehamilan diturunkan sebagai sifat dominan autosomal. Pada pasien ini, mutasi pada reseptor mineralokortikoid membuatnya tidak responsif terhadap progesteron dan, secara paradoks, terhadap spironolakton. Sindrom Gordon, atau pseudohipoaldosteronisme tipe II, muncul dengan hipertensi awitan dini yang berhubungan dengan hiperkalemia, asidosis metabolik dan supresi relatif aldosteron. Warisan paling sering autosomal dominan dan hipertensi merespon diuretik thiazide. Mutasi yang mendasari terjadi pada salah satu dari beberapa gen yang mengkode protein yang mengatur ko-transporter NaCl yang sensitif terhadap thiazide di nefron distal, yang menyebabkan aktivasi konstitutif reabsorpsi natrium dan klorida.

2. Penyakit ginjal—Penyakit parenkim ginjal adalah penyebab paling umum dari hipertensi sekunder, yang diakibatkan oleh peningkatan volume intravaskular dan

peningkatan aktivitas RAAS. Peningkatan aktivitas saraf simpatis juga dapat berkontribusi.

3. Hipertensi vaskular ginjal—stenosis arteri renalis terjadi pada 1-2% pasien hipertensi. Penyebab paling umum adalah aterosklerosis, tetapi displasia fibromuskular harus dicurigai pada wanita di bawah usia 50 tahun. Pelepasan renin yang berlebihan terjadi karena penurunan tekanan perfusi ginjal, sementara atenuasi tekanan natriuresis berkontribusi terhadap hipertensi pada pasien dengan ginjal tunggal atau lesi bilateral. Aktivasi simpatis ginjal saraf mungkin juga penting.

Hipertensi vaskular ginjal harus dicurigai keadaan sebagai berikut: (1) onset yang didokumentasikan sebelum usia 20 atau setelah usia 50 tahun, (2) hipertensi resisten terhadap tiga atau lebih obat, (3) ada bruit arteri epigastrium atau ginjal, (4) ada penyakit aterosklerotik pada aorta atau arteri perifer (15-25% pasien dengan gejala penyakit vaskular aterosklerotik ekstremitas bawah memiliki stenosis arteri ginjal), (5) ada peningkatan mendadak (lebih dari 25%) pada tingkat kreatinin serum setelah pemberian *angiotensin- converting enzyme* (ACE)

inhibitor, atau (6) episode edema paru berhubungan dengan lonjakan tekanan darah secara tiba-tiba. (Lihat Stenosis Arteri Ginjal, Bab 22.)

4. Hiperaldosteronisme primer—Hiperaldosteronisme harus dipertimbangkan pada orang dengan hipertensi resisten, tekanan darah secara konsisten lebih besar dari 150/100 mm Hg, hipokalemia (walaupun ini sering tidak ada), atau insidentaloma adrenal, dan pada mereka yang memiliki riwayat keluarga hiperaldosteronisme. Hipernatremia ringan dan alkalosis metabolik juga dapat terjadi. Hipersekresi aldosteron diperkirakan terjadi pada 5-10% pasien hipertensi dan, ketidakpatuhan, merupakan penyebab paling umum dari hipertensi resisten. Langkah penyaringan awal adalah pengukuran aldosteron dan renin dalam darah secara simultan dalam sampel pagi hari yang dikumpulkan setelah 30 menit duduk dengan tenang. Hiperaldosteronisme disarankan ketika konsentrasi aldosteron plasma meningkat (normal: 1-16 ng/dL) terkait dengan penekanan aktivitas renin plasma (normal: 1-2,5 ng/mL/jam). Namun, rasio aldosteron/renin plasma (normal kurang dari 30) tidak terlalu spesifik sebagai tes

skrining. Ini karena kadar renin mungkin mendekati nol, yang menyebabkan peningkatan eksponensial dalam rasio aldosteron/renin plasma bahkan ketika kadar aldosteron normal. Oleh karena itu, peningkatan rasio aldosteron/renin plasma mungkin tidak boleh dianggap sebagai bukti hiperaldosteronisme kecuali jika kadar aldosteron benar-benar meningkat.

Selama pemeriksaan hiperaldosteronisme, rasio aldosteron/renin plasma awal dapat diukur sementara pasien terus minum obat biasa. Jika dalam keadaan ini rasio terbukti normal atau samar-samar, obat yang mengubah kadar renin dan aldosteron, termasuk ACE inhibitor, *angiotensin receptor blocker* (ARB), diuretik, beta-blocker, dan clonidine, harus dihentikan selama 2 minggu sebelum mengulangi aldosteron plasma, rasio /renin; spironolakton dan eplerenon harus ditahan selama 4 minggu. Verapamil lepas lambat dan penghambat reseptor alfa dapat digunakan untuk mengontrol tekanan darah selama periode penghentian obat ini. Pasien dengan kadar aldosteron plasma lebih besar dari 16 ng/dL dan rasio aldosteron/renin 30 atau lebih mungkin memerlukan evaluasi lebih lanjut untuk hiperaldosteronisme primer.

Lesi yang menyebabkan hiperaldosteronisme adalah adenoma adrenal atau hiperplasia adrenal bilateral.

5. Sindrom Cushing—Hipertensi terjadi pada sekitar 80% pasien dengan sindrom Cushing spontan. Glukokortikoid berlebih dapat bekerja melalui retensi garam dan air (melalui efek mineralokortikoid), peningkatan kadar angiotensinogen, atau efek permisif dalam pengaturan tonus vaskular. Diagnosis dan pengobatan sindrom Cushing dibahas dalam Bab 26.

6. Feokromositoma—Feokromositoma jarang terjadi; mereka mungkin ditemukan pada kurang dari 0,1% dari semua pasien dengan hipertensi dan pada kira-kira dua orang per satu juta penduduk. Namun, studi otopsi menunjukkan bahwa feokromositoma sangat sering tidak terdiagnosis dalam kehidupan. Peningkatan tekanan darah yang disebabkan oleh kelebihan katekolamin terutama disebabkan oleh vasokonstriksi arteriol yang diperantarai reseptor alfa, dengan kontribusi dari peningkatan curah jantung dan pelepasan renin yang diperantarai reseptor beta. Vasokonstriksi kronis dari arteri dan vena

menyebabkan penurunan volume plasma dan predisposisi hipotensi postural. Intoleransi glukosa berkembang pada beberapa pasien. Krisis hipertensi pada feokromositoma dapat dipicu oleh berbagai obat, termasuk antidepresan trisiklik, agen antidopaminergik, metoklopramid, dan nalokson. Diagnosis dan pengobatan feokromositoma dibahas dalam Bab 26.

7. Koarktasio aorta—Penyebab hipertensi yang jarang ini dibahas pada Bab 10. Bukti keterlambatan radial-femoralis harus dicari pada semua pasien hipertensi yang lebih muda.

8. Hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan—Hipertensi yang terjadi secara *de novo* atau memburuk selama kehamilan, termasuk preeklamsia dan eklampsia, adalah salah satu penyebab paling umum morbiditas dan mortalitas ibu dan janin (lihat Bab 19). Autoantibodi dengan potensi untuk mengaktifkan reseptor angiotensin II tipe 1 secara kausal terlibat dalam preeklamsia, hipertensi resisten, dan sklerosis sistemik progresif.

9. Penggunaan estrogen—Peningkatan kecil tekanan darah terjadi pada sebagian besar wanita yang menggunakan kontrasepsi oral. Peningkatan yang lebih signifikan sebesar 8/6 mm Hg sistolik/diastolik tercatat pada sekitar 5% wanita, sebagian besar pada individu obesitas yang berusia lebih dari 35 tahun yang telah dirawat selama lebih dari 5 tahun. Hal ini disebabkan oleh peningkatan sintesis hati dari angiotensinogen. Dosis estrogen pascamenopause yang lebih rendah umumnya tidak menyebabkan hipertensi melainkan mempertahankan vasodilatasi yang dimediasi endotel.

10. Penyebab lain hipertensi sekunder—Hipertensi telah dikaitkan dengan hiperkalsemia, akromegali, hipertiroidisme, hipotiroidisme, denervasi baroreseptor, kompresi medula ventrolateral rostral, dan peningkatan tekanan intrakranial. Sejumlah obat dapat menyebabkan atau memperburuk hipertensi—yang paling penting adalah siklosporin, takrolimus, penghambat angiogenesis, dan zat perangsang eritrosit (seperti eritropoietin). Dekongestan, NSAID, kokain, dan alkohol juga harus dipertimbangkan. Produk *over-the-counter* tidak boleh

diabaikan, misalnya, suplemen makanan yang dipasarkan untuk meningkatkan libido ditemukan mengandung yohimbine, alpha-2-antagonis, yang dapat menghasilkan hipertensi *rebound* parah pada pasien yang memakai clonidine.

Kapan Harus Merujuk?

Rujukan ke spesialis hipertensi harus dipertimbangkan dalam kasus hipertensi berat, resisten atau onset dini/lambat atau bila hipertensi sekunder disarankan melalui skrining.

Byrd JB et al. Primary aldosteronism. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):823–35. [PMID: 30359120]

Owen JG et al. Bariatric surgery and hypertension. *Am J Hypertens*. 2017 Dec 8;31(1):11–7. [PMID: 28985287]

Raina R et al. Overview of monogenic or Mendelian forms of hypertension. *Front Pediatr*. 2019 Jul 1;7:263. [PMID: 31312622]

Raman G et al. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2016 Nov 1;165(9):635–49. [PMID: 27536808]

Komplikasi Hipertensi yang Tidak Diobati

Peningkatan tekanan darah menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada pembuluh darah dan jantung. Sebagian besar hasil yang merugikan pada hipertensi berhubungan dengan trombosis daripada perdarahan, mungkin karena peningkatan tegangan geser vaskular mengubah endotel yang biasanya antikoagulan menjadi keadaan protrombotik. Morbiditas dan mortalitas yang berlebihan terkait dengan hipertensi kira-kira dua kali lipat untuk setiap peningkatan tekanan darah diastolik 6 mm Hg. Namun, kerusakan organ target sangat bervariasi antara individu dengan tingkat hipertensi kantor yang sama; tekanan darah di rumah dan rawat jalan lebih unggul dari pembacaan kantor dalam prediksi kerusakan organ akhir.

A. Penyakit Kardiovaskular Hipertensi

Komplikasi jantung merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada hipertensi primer (esensial). Untuk setiap tingkat tekanan darah, hipertrofi ventrikel kiri dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular terkait dengan gagal jantung (melalui disfungsi sistolik atau diastolik), aritmia ventrikel,

iskemia miokard, dan kematian mendadak. Terjadinya gagal jantung berkurang 50% dengan terapi antihipertensi. Hipertrofi ventrikel kiri hipertensi mengalami regresi dengan terapi dan paling erat kaitannya dengan derajat penurunan tekanan darah sistolik. Diuretik telah menghasilkan pengurangan massa ventrikel kiri yang sama atau lebih besar bila dibandingkan dengan kelas obat lain. Beta-blocker konvensional kurang efektif dalam mengurangi hipertrofi ventrikel kiri tetapi memainkan peran khusus pada pasien dengan penyakit arteri koroner atau gangguan fungsi ventrikel kiri.

B. Penyakit Serebrovaskular Hipertensi dan Demensia

Hipertensi merupakan predisposisi utama stroke hemoragik dan iskemik. Komplikasi serebrovaskular berkorelasi lebih erat dengan tekanan darah sistolik daripada diastolik. Insiden komplikasi ini sangat berkurang dengan terapi antihipertensi. Hipertensi sebelumnya dikaitkan dengan insiden demensia berikutnya yang lebih tinggi dari kedua jenis vaskular dan Alzheimer. Tekanan darah di rumah dan rawat jalan

mungkin merupakan prediktor penurunan kognitif yang lebih baik daripada pembacaan di kantor pada orang tua. Kontrol tekanan darah yang efektif mengurangi risiko disfungsi kognitif yang berkembang di kemudian hari.

C. Penyakit Ginjal Hipertensi

Hipertensi kronis dikaitkan dengan cedera pada kompartemen vaskular, glomerulus, dan tubulointerstitial di dalam ginjal, terhitung sekitar 25% dari penyakit ginjal stadium akhir. Nefrosklerosis terutama terjadi pada orang kulit hitam, di mana kerentanan terkait dengan mutasi APOL1 dan hipertensi lebih disebabkan oleh penyakit ginjal daripada menyebabkannya.

D. Diseksi Aorta

Hipertensi merupakan faktor yang berkontribusi pada banyak pasien dengan diseksi aorta. Diagnosis dan pengobatannya dibahas dalam Bab 12.

E. Komplikasi Aterosklerotik

Kebanyakan orang Amerika dengan hipertensi meninggal karena komplikasi aterosklerosis, tetapi terapi

antihipertensi tampaknya memiliki dampak yang lebih rendah pada komplikasi aterosklerotik dibandingkan dengan efek pengobatan lain yang diuraikan di atas. Pencegahan hasil kardiovaskular yang berhubungan dengan aterosklerosis mungkin memerlukan kontrol beberapa faktor risiko, di mana hipertensi hanya salah satu.

TM et al. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J Hypertens.* 2017 Feb;35(2):205–12. [PMID: 27782909]

Supiano MA et al. New guidelines and SPRINT results: implications for geriatric hypertension. *Circulation.* 2019 Sep 17;140(12):976–8. [PMID: 31525101]

Temuan Klinis

Temuan klinis dan laboratorium terutama mengacu pada keterlibatan organ target: jantung, otak, ginjal, mata, dan arteri perifer.

A. Gejala

Hipertensi primer (esensial) ringan sampai sedang sebagian besar tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun. Gejala yang paling sering, sakit kepala,

juga tidak spesifik. Hipertensi yang dipercepat dikaitkan dengan mengantuk, kebingungan, gangguan penglihatan, dan mual dan muntah (ensefalopati hipertensi).

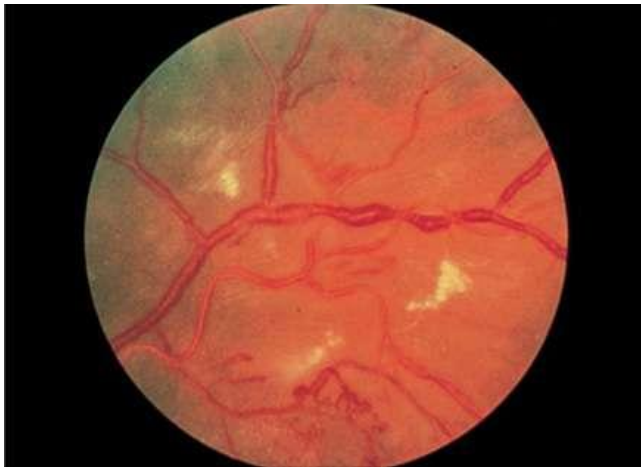
Hipertensi pada pasien dengan feokromositoma yang mensekresikan terutama norepinefrin biasanya bertahan tetapi mungkin episodik. Serangan khas berlangsung dari menit ke jam dan berhubungan dengan sakit kepala, kecemasan, palpitasi, keringat banyak, pucat, tremor, dan mual dan muntah. Tekanan darah sangat meningkat, dan angina atau edema paru akut dapat terjadi. Pada aldosteronisme primer, pasien mungkin mengalami kelemahan otot, poliuria, dan nokturia karena hipokalemia; hipertensi maligna jarang terjadi. Hipertensi kronis sering menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik, yang dapat muncul dengan dispnea nokturnal saat aktivitas dan paroksismal. Keterlibatan otak menyebabkan stroke karena trombosis atau perdarahan dari mikroaneurisma arteri intrakranial penetrasi kecil. Ensefalopati hipertensi mungkin disebabkan oleh kongesti kapiler akut dan eksudasi dengan edema serebral, yang reversibel.

B. Tanda

Seperti gejala, temuan fisik tergantung pada penyebab hipertensi, durasi dan tingkat keparahannya, dan tingkat efek pada organ target.

1. Tekanan darah—Tekanan darah diambil di kedua lengan dan, jika denyut nadi ekstremitas bawah berkurang atau tertunda, di kaki untuk menyingkirkan koarktasio aorta. Jika tekanan darah berbeda antara lengan kanan dan kiri, pembacaan yang lebih tinggi harus dicatat sebagai tekanan darah aktual dan stenosis subklavia yang dicurigai pada lengan yang lain. Penurunan ortostatik minimal 20/10 mm Hg sering terjadi pada feokromositoma. Pasien yang lebih tua mungkin memiliki pembacaan yang salah dengan sfigmomanometri karena pembuluh darah yang tidak dapat dikompresi. Hal ini dapat dicurigai dengan adanya tanda Osler—arteri brakialis atau radial yang teraba ketika manset dipompa di atas tekanan sistolik. Kadang-kadang, mungkin perlu untuk melakukan pengukuran langsung tekanan intra-arteri, terutama pada pasien dengan hipertensi berat yang tidak mentolerir terapi.

2. Retina—Penyempitan diameter arteri hingga kurang dari 50% diameter vena, *copper or silver wire appearance*, eksudat, perdarahan, atau retinopati hipertensi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. perubahan khas retinopati hipertensi berat ditunjukkan pada Gambar 11-2.



Gambar 11–2. Retinopati hipertensi kronis berat dengan *hard* eksudat, peningkatan refleks cahaya pembuluh darah, dan vena berbentuk sosis. (Digunakan, dengan izin, dari Richard E. Wyszynski, MD, di Knoop KJ, Stack LB, Storrow AB, Thurman RJ. *Atlas of Emergency Medicine*, edisi ke-4. McGraw-Hill, 2016.)

3. Jantung—Suara ventrikel kiri menunjukkan hipertrofi berat. Regurgitasi aorta dapat diauskultasi hingga 5%

pasien, dan regurgitasi aorta yang tidak signifikan secara hemodinamik dapat dideteksi dengan ekokardiografi Doppler pada 10-20%. Presistolic (S4) gallop karena penurunan *compliance* ventrikel kiri cukup umum pada pasien dengan irama sinus.

4. Denyut nadi—Penundaan radial-femoralis menunjukkan koarktasio aorta; hilangnya nadi perifer terjadi karena aterosklerosis, lebih jarang diseksi aorta, dan jarang arteritis Takayasu, yang semuanya dapat melibatkan arteri ginjal.

C. Temuan Laboratorium

Pengujian yang direkomendasikan meliputi: hemoglobin; elektrolit serum dan kreatinin serum; kadar gula darah puasa (hipertensi merupakan faktor risiko untuk perkembangan diabetes, dan hiperglikemia dapat menjadi gambaran feokromositoma); lipid plasma (diperlukan untuk menghitung risiko kardiovaskular dan sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi); asam urat serum (hiperurisemia merupakan kontraindikasi relatif terhadap terapi diuretik); dan urinalisis.

D. Elektrokardiografi dan Radiografi Dada

Kriteria elektrokardiografi sangat spesifik tetapi tidak terlalu sensitif untuk hipertrofi ventrikel kiri. Pola “regangan” dari perubahan gelombang ST-T merupakan tanda penyakit yang lebih lanjut dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Radiografi dada tidak diperlukan dalam pemeriksaan untuk hipertensi tanpa komplikasi.

E. Ekokardiografi

Peran utama ekokardiografi adalah untuk mengevaluasi pasien dengan gejala klinis atau tanda penyakit jantung.

F. Studi Diagnostik

Studi diagnostik tambahan diindikasikan hanya jika presentasi klinis atau tes rutin menunjukkan hipertensi sekunder atau komplikasi. Ini mungkin termasuk kortisol bebas urin 24 jam, metanephrine urin atau plasma, dan konsentrasi aldosteron dan renin plasma untuk menyaring penyebab endokrin hipertensi. Ultrasonografi ginjal akan mendeteksi perubahan struktural (seperti ginjal polikistik,

asimetri, dan hidronefrosis); *echogenicity* dan pengurangan volume kortikal merupakan indikator yang dapat diandalkan dari penyakit ginjal kronis lanjut. Evaluasi untuk stenosis arteri ginjal harus dilakukan bersamaan dengan konsultasi subspesialis.

G. Ringkasan

Karena sebagian besar hipertensi adalah esensial atau primer, beberapa penelitian diperlukan di luar yang tercantum di atas. Jika terapi konvensional tidak berhasil atau jika diduga hipertensi sekunder, studi lebih lanjut dan mungkin rujukan ke spesialis hipertensi diindikasikan.

Katsi V et al. Impact of arterial hypertension on the eye.
Curr Hypertens Rep. 2012 Dec;14(6):581–90.
[PMID: 22673879]

Terapi Nonfarmakologis

Modifikasi gaya hidup dapat berdampak pada morbiditas dan mortalitas dan direkomendasikan pada semua pasien dengan tekanan darah tinggi. Diet kaya buah-buahan, sayuran, dan makanan susu rendah lemak dan rendah lemak jenuh dan lemak total (diet DASH) telah terbukti

menurunkan tekanan darah. Peningkatan makanan serat menurunkan tekanan darah. Untuk setiap 7 g serat makanan yang tertelan, risiko kardiovaskular dapat diturunkan sebesar 9%. Pengaruh diet pada tekanan darah dapat dimediasi oleh pergeseran spesies mikroba di usus, mikrobiota usus. Latihan meremas tangan tiga kali seminggu dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 6 mm Hg. Protokol ini terdiri dari empat pengulangan 2 menit pada 30% kekuatan maksimum (menggunakan dinamometer genggam) dengan interval istirahat 1 hingga 3 menit di antara tekanan. Perubahan gaya hidup tambahan, tercantum dalam Tabel 11-3, dapat mencegah atau mengurangi hipertensi atau konsekuensi kardiovaskularnya.

Tabel 11–3. Modifikasi gaya hidup untuk mengelola hipertensi¹

Modifikasi	Rekomendasi	Perkiraan Penurunan Tekanan Darah Sistolik, <i>Range</i>
Penurunan berat badan	Pertahankan berat badan normal (IMT, 18,5 – 24,9)	5-20 mm Hg/kehilangan 10 kg berat badan
Diet DASH	Konsumsi buah, sayuran, dan produk olahan rendah lemak dengan penurunan konten dan saturasi lemak dan lemak total.	8-14 mm Hg

Diet rendah natrium	Kurangi konsumsi natrium tidak lebih dari 100mEq/hari (2,4 g atau 6 g natrium klorida)	2-8 mm Hg
Aktivitas fisik	Aktivitas aerobik teratur seperti jalan cepat (setidaknya 30 menit per hari, hampir setiap hari dalam seminggu)	4-9 mm Hg
Moderasi konsumsi alkohol	Batasi konsumsi tidak lebih dari 2 minuman per hari (1 oz atau 30 mL etanol [contoh: 24 oz beer, 10 oz wine, 3 oz 80-proof-whiskey] pada sebagian besar laki-laki atau tidak lebih dari 1 minuman per hari pada wanita dan orang dengan berat badan rendah)	2-4 mm Hg

¹Untuk semua penurunan risiko kardiovaskular, stop merokok. Efek implementasi modifikasi ini adalah dosis, dan ketergantungan waktu dan dapat lebih tinggi pada beberapa individu.

IMT, indeks massa tubuh dihitung dari berat badan dalam kilogram dibagi tinggi dalam meter dikuadratkan; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension.

Data dari Chobanian AV et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report JAMA. 2003 May 21;289(19):2560-72.

Appel LJ. The effects of dietary factors on blood pressure. *Cardiol Clin.* 2017 May;35(2):197–212. [PMID: 28411894]

Marques FZ et al. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Jan;15(1):20–32. [PMID: 28836619]

Smart NA et al. An evidence-based analysis of managing hypertension with isometric resistance exercise—are the guidelines current? *Hypertens Res.* 2020 Apr;43(4):249–54. [PMID: 31758166]

Siapa yang Harus Diobati dengan Obat?

Pengobatan harus ditawarkan kepada semua orang di mana penurunan tekanan darah, terlepas dari tingkat tekanan darah awal, akan mengurangi risiko

kardiovaskular dengan tingkat efek samping obat terkait yang cukup rendah. *Amerika College of Cardiology* dan *American Heart Association (ACC/AHA)*, *Hypertension Canada (HC)*, dan *European Society of Hypertension* dan *European Society of Cardiology (ESH/ESC)* telah mengembangkan pedoman independen untuk evaluasi dan pengelolaan hipertensi. Ada kesepakatan luas bahwa terapi obat diperlukan pada mereka yang memiliki tekanan darah di kantor melebihi 160/100 mm Hg, terlepas dari risiko jantung. Demikian pula, pedoman Amerika, Kanada, dan Eropa setuju bahwa ambang pengobatan harus lebih rendah dengan adanya peningkatan risiko kardiovaskular. Pedoman Amerika berdiri terpisah dalam merekomendasikan inisiasi farmakoterapi antihipertensi pada mereka dengan hipertensi stadium 1 (140-159/90-99 mm Hg) bahkan jika risiko kardiovaskular tidak meningkat. Sebaliknya, pedoman Kanada menyarankan modifikasi gaya hidup pada kelompok berisiko rendah kardiovaskular ini, sedangkan pedoman Eropa merekomendasikan inisiasi farmakoterapi hanya jika peningkatan tekanan pada populasi berisiko rendah ini berlanjut setelah modifikasi

gaya hidup. Tidak ada bukti hasil bahwa kematian atau risiko kejadian kardiovaskular dapat dikurangi dengan mengobati hipertensi ringan (140/90–160/100 mm Hg) pada individu berisiko rendah. Tabel 11–4 membandingkan tiga set pedoman ini. Karena evaluasi risiko kardiovaskular total (Tabel 11-5) penting dalam memutuskan siapa yang harus diobati dengan obat antihipertensi, kalkulator risiko adalah alat klinis yang penting. ACC memiliki perangkat online yang relevan dengan pencegahan primer (<https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/>), dan aplikasi terkait yang disebut ASCVD Risk Estimator Plus (dapat diunduh di <https://www.acc.org/ASCVDApp>).

Tabel 11–4. Perbandingan ambang batas pengobatan tekanan darah dari pedoman ACC/AHA 2017, pedoman Hipertensi Kanada 2018, dan pedoman ESH/ESC 2018.

Risiko Kardiovaskular	Pedoman ¹	Ambang batas Farmokoterapi (mmHg)	Target (mmHg)
Nonelevated	ACC/AHA Hypertension Canada ESH/ESC	> 140/90 > 160/100 > 140/90 ²	< 130/80 (reasonable) < 140/90 (< 130/80 untuk diabetes) Semua < 140/90, sebagian besar <130/80, bukan < 120
Elevated	ACC/AHA Hypertension Canada ESH/ESC	< 130/80 > 140 sistolik ³ > 130/80 ³	130/80 (direkomendasikan) < 120 sistolik 120-130/<80

Elderly	ACC/AHA Hypertension Canada ⁴ ESH/ESC	> 130/80 Tidak Dispesifikasi ⁴ > 140/90 ⁵	<130 sistolik Tidak Dispesifikasi ⁴ 130-140/> 80 ⁶
---------	---	--	---

¹Tiga pedoman ini, nilai tekanan darah berdasarkan nonautomated office blood pressure readings.

²Pertimbangkan tatalaksana obat jika perubahan gaya hidup gagal mengontrol tekanan darah.

³Pertimbangkan tatalaksana obat jika risiko sangat tinggi, misalnya penyakit kardiovaskular, terutama penyakit koroner. Catatan: batas > 130/80 mm Hg untuk tatalaksana pasien risiko tinggi pada pedoman CANADA mengacu pada *automated blood pressure readings*, yang mana lebih rendah dari *nonautomated readings*.

⁴Rekomendasi untuk usia > 75 tahun tidak disebutkan pada pedoman Hypertension Canada.

Mereka memisahkan target untuk elderly, namun pertimbangkan usia > 75 tahun menadi penanda yang memicu pendekatan yang dianggap agresif di masa lalu⁰

³Pedoman Eropa menunjukkan tatalaksana yang sedikit lebih konservatif pada ambang > 160-90 mm Hg untuk usia > 89 tahun.

⁶Target ini juga disarankan pada pedoman Eropa untuk pasien > 80 tahun.

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension.

Tabel 11–5. Faktor risiko kardiovaskular.

<p>Faktor risiko utama</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipertensi¹ Merokok Obesitas (BMI 30)¹ Ketidakaktifan fisik Dislipidemia¹ Diabetes melitus¹ Mikroalbuminuria atau GFR diperkirakan < 60 mL/menit Usia (>55 tahun untuk pria,> 65 tahun untuk wanita) Riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular prematur (<55 tahun untuk pria, <65 tahun untuk wanita) <p>Kerusakan organ target</p> <ul style="list-style-type: none"> Jantung <ul style="list-style-type: none"> Hipertrofi ventrikel kiri Angina atau infark miokard sebelumnya Revaskularisasi koroner sebelumnya Gagal jantung Otak <ul style="list-style-type: none"> Stroke atau serangan iskemik transien
--

Penyakit ginjal kronis Penyakit arteri perifer Retinopati

¹Komponen sindrom metabolik.

BMI, indeks massa tubuh; GFR, laju filtrasi glomerulus.

Data dari Chobanian AV et al. Laporan Ketujuh Komite Nasional Gabungan untuk Pencegahan, Deteksi, Evaluasi, dan Pengobatan Tekanan Darah Tinggi: laporan JNC 7. JAMA. 2003 21 Mei; 289(19):2560–72.

Tujuan Perawatan

Secara tradisional, tujuan yang paling banyak diterima untuk manajemen tekanan darah adalah kurang dari 140/90 mm Hg. Namun, studi observasional menunjukkan bahwa tampaknya tidak ada tingkat tekanan darah di bawah penurunan risiko kardiovaskular, dan sejumlah uji coba terkontrol secara acak telah menyarankan bahwa pengobatan untuk target tekanan darah jauh di bawah 140 mm Hg dapat bermanfaat bagi kelompok pasien tertentu. .

Studi SPRINT menunjukkan bahwa hasil meningkat pada pasien nondiabetes dengan risiko kardiovaskular yang jauh lebih tinggi ketika pengobatan menurunkan tekanan sistolik menjadi kurang dari 120 mm Hg dibandingkan dengan kurang dari 140 mm Hg. Di sisi lain, dalam studi HOPE3 pada sebagian besar pasien nondiabetes dengan risiko yang agak lebih rendah

daripada mereka yang menggunakan SPRINT, penurunan tekanan darah rata-rata 6/3 mm Hg sistolik/diastolik dari baseline 138/82 mm Hg tidak memberikan hasil yang signifikan. manfaat. Oleh karena itu, tampaknya target tekanan darah harus lebih rendah pada orang dengan risiko kardiovaskular yang diperkirakan lebih besar. Menanggapi studi SPRINT, pedoman Hipertensi Kanada 2018 mendesak pemberi resep untuk mempertimbangkan tujuan tekanan darah kurang dari 120/80 mm Hg pada pasien yang dianggap berisiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular. Pedoman ACC/AHA 2017 mengambil pendekatan yang berbeda dengan mendefinisikan tujuan 130/80 mm Hg sebagai "masuk akal" pada pasien dengan risiko tidak meningkat, memperkuat ini menjadi "disarankan" pada pasien hipertensi risiko tinggi. Pedoman ESH/ESC 2018 menetapkan target sistolik kurang dari 140 mm Hg untuk semua, dan kurang dari 130 mm Hg untuk sebagian besar jika ditoleransi. Ada kecenderungan untuk merekomendasikan target pengobatan serupa pada orang tua; topik ini dibahas secara lebih rinci di bawah ini. Beberapa ahli mencatat bahwa manual pengukuran kantor sekitar 130/80 mm Hg

cenderung mendekati target tekanan darah rendah yang ditentukan dalam studi SPRINT, yang menggunakan alat pengukur tekanan darah kantor otomatis yang telah terbukti membaca sebanyak 16/7 mm Hg lebih rendah dari kantor manual bacaan. Pedoman Kanada 2018 mengakui perbedaan ini dalam metode pengukuran dengan menetapkan bahwa perangkat kantor otomatis harus digunakan dalam pemantauan pasien yang dipilih untuk tujuan tekanan darah agresif kurang dari 120/80 mm Hg. Tabel 11–4 membandingkan ambang pengobatan dan rekomendasi target yang ditetapkan dalam pedoman Amerika, Kanada, dan Eropa.

Pengobatan untuk tekanan darah sistolik kurang dari 130 mm Hg tampaknya sangat penting dalam pencegahan stroke. Studi ACCORD meneliti efek pengobatan tekanan sistolik di bawah 130-135 mm Hg pada pasien dengan diabetes. Meskipun tujuan pengobatan yang lebih rendah secara signifikan meningkatkan risiko efek samping yang serius (tanpa keuntungan tambahan dalam hal penyakit jantung, ginjal, atau retina), ada pengurangan tambahan yang signifikan dalam risiko stroke. Target yang lebih

rendah mungkin dibenarkan pada pasien diabetes yang berisiko tinggi untuk kejadian serebrovaskular.

Demikian pula, dalam uji coba SPS3 pada pasien yang mengalami stroke lakunar, mengobati tekanan darah sistolik kurang dari 130 mm Hg (tekanan darah sistolik rata-rata 127 mm Hg di antara yang diobati versus tekanan darah sistolik rata-rata 138 mm Hg di antara pasien yang tidak diobati) mungkin mengurangi risiko stroke berulang (dan dengan tingkat efek samping yang dapat diterima dari pengobatan). Manajemen tekanan darah pada stroke akut dibahas di bawah ini.

Seberapa Rendah Untuk Pergi?

Meskipun studi observasional menunjukkan bahwa hubungan tekanan darah-risiko bertahan pada tingkat jauh di bawah 120 mm Hg, ada ketidakpastian tentang apakah ini benar untuk tekanan darah yang diobati. Pertanyaan ini dibahas dalam analisis sekunder data dari studi ONTARGET dan TRANSCEND di mana peserta dengan risiko kardiovaskular tinggi tetapi tidak ada riwayat stroke diobati dengan telmisartan (plus atau minus ramipril), atau plasebo. Risiko titik akhir kardiovaskular komposit

paling rendah pada rentang tekanan darah sistolik yang dirawat antara 120 mm Hg dan 140 mm Hg. Peningkatan risiko diamati pada tekanan darah di bawah dan di atas kisaran ini. Risiko stroke adalah satu-satunya pengecualian, dengan manfaat tambahan yang diamati di bawah sistolik yang diobati sebesar 120 mm Hg. Sehubungan dengan tekanan darah diastolik pada pengobatan, risiko komposit mulai meningkat pada tingkat di bawah 70 mm Hg. Ini menunjukkan bahwa hubungan risiko tekanan-kardiovaskular yang terbukti dalam studi observasional mungkin tidak berlaku dalam kasus tekanan darah yang diobati dan bahwa ada alasan untuk tingkat kehati-hatian dalam mengobati di bawah tekanan sistolik 120 mm Hg.

Dalam upaya untuk menyederhanakan pengambilan keputusan dalam pengobatan hipertensi, beberapa penulis telah menyarankan bahwa tujuan tekanan darah sistolik dalam kisaran 120-130 mm Hg akan aman dan efektif pada pasien berisiko tinggi, dan tekanan darah sistolik sekitar 130 mm Hg akan masuk akal pada pasien berisiko rendah.

Data dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa statin harus menjadi bagian dari strategi untuk mengurangi risiko kardiovaskular secara keseluruhan. Studi HOPE3 pada orang dengan risiko kardiovaskular menengah menunjukkan bahwa 10 mg rosuvastatin mengurangi rata-rata kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) dari 130 mg/dL menjadi 90 mg/dL (3,36-2,33 mmol/L), dan secara signifikan mengurangi risiko beberapa kejadian kardiovaskular, termasuk infark miokard dan revaskularisasi koroner. Aspirin dosis rendah (81 mg/hari) mungkin bermanfaat pada pasien yang berusia lebih dari 50 tahun dengan kerusakan organ target atau peningkatan risiko kardiovaskular total (lebih dari 20-30%). Perawatan harus dilakukan untuk memastikan bahwa tekanan darah dikontrol ke tingkat yang direkomendasikan sebelum memulai aspirin untuk meminimalkan risiko perdarahan intrakranial. Data tidak mendukung penggunaan rutin aspirin untuk profilaksis pada pasien berisiko rendah, termasuk mereka yang berusia di atas 65 tahun.

- ACCORD Study Group; Cushman WC et al. Effects of intensive blood- pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575–85. [PMID: 20228401]
- Böhm M et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high- risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017 Jun 3;389(10085):2226–37. [PMID: 28390695]
- Lonn EM et al; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2009–20. [PMID: 27041480]
- Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era? *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1572–4. [PMID: 30332575]
- Ruiz-Hurtado G et al. Has the SPRINT trial introduced a new blood-pressure goal in hypertension? *Nat Rev Cardiol.* 2017 Sep;14(9):560–6. [PMID: 28492286]
- Sheppard JP et al. Benefits and harms of antihypertensive treatment in low- risk patients with mild hypertension. *JAMA Intern Med.* 2018 Dec; 178(12):1626–34. [PMID: 30383082]
- SPRINT Research Group; Wright JT Jr et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103–16. [PMID: 26551272]
- Williams B et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press.* 2018 Dec;27(6):314– 40. [PMID: 30380928]

Yusuf S et al; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2021–31. [PMID: 27040132]

TERAPI OBAT: AGEN ANTIHIPERTENSI SAAT INI

Ada banyak kelas obat antihipertensi dimana enam (ACE inhibitor, ARB, renin inhibitor, *calcium channel blocker*, diuretik, dan beta-blocker) cocok untuk terapi awal berdasarkan kemanjuran dan tolerabilitas. Sejumlah pertimbangan masuk ke dalam pemilihan rejimen awal untuk pasien tertentu. Ini termasuk bobot bukti untuk efek menguntungkan pada hasil klinis, keamanan dan tolerabilitas obat, biayanya, perbedaan respons demografis, kondisi medis yang menyertai, dan masalah gaya hidup. Kelas khusus obat antihipertensi dibahas di bawah ini, dan pedoman untuk pilihan obat awal ditawarkan.

A. Inhibitor Enzim Pengubah Angiotensin

ACE inhibitor biasanya digunakan sebagai pengobatan awal pada hipertensi ringan sampai sedang (Tabel 11-6).

Cara kerja utama mereka adalah penghambatan RAAS, tetapi mereka juga menghambat degradasi bradikinin, merangsang sintesis prostaglandin vasodilatasi, dan dapat mengurangi aktivitas sistem saraf simpatik. Tindakan terakhir ini mungkin menjelaskan mengapa mereka menunjukkan beberapa efek bahkan pada pasien dengan aktivitas renin plasma rendah. ACE inhibitor tampaknya lebih efektif pada pasien kulit putih yang lebih muda. Mereka relatif kurang efektif pada orang kulit hitam dan orang tua dan pada hipertensi sistolik yang dominan. Meskipun sebagai terapi tunggal mereka mencapai kontrol antihipertensi yang memadai hanya pada sekitar 40-50% pasien, kombinasi ACE inhibitor dan diuretik atau calcium channel blocker kuat.

Tabel 11–6. Obat antihipertensi: renin dan ACE inhibitor dan penghambat reseptor angiotensin II.

Obat	Nama Paten	Dosis Oral Inisial	Rentang Dosis	Harga per Unit	Harga untuk Pengobatan 30 Hari	Efek samping	Keterangan
Renin Inhibitor							
Aliskiren	Tekturna	150 mg 1x sehari	150-300 mg 1x sehari	\$7,48/150mg	\$224,41	Angioedema, hipotensi, hiperkalemia. Kontraindikasi pada kehamilan.	Mungkin dimetabolisme oleh CYP3A4. Absorpsi dihambat oleh makanan tinggi lemak

Aliskiren dan HCTZ	Tekturna HCT	150 mg/1,25 mg sehari 1x	150mg/12,5mg – 300mg/25mg 1x sehari	\$8,31/150mg/12,5mg	\$249,36		
ACE Inhibitor							
Banazepiril	Lotensin	10 mg 1x sehari	5-40mg dalam 1 atau 2 dosis	\$0,95/20mg	\$28,50	Batuk, hipotensi, pusing, disfungsi ginjal, hiperkalemi a, angioedema; perubahan rasa dan rash (mungkin lebih sering dengan captopril); jarang, proteinuria, diskrasia darah. Kontraindik asi pada kehamilan.	Lebih banyak fosinopril diekskresi oleh hati pada pasien dengan disfungsi ginjal (penurunan dosis dapat dilakukan atau tidak sesuai kebutuhan). Captopril dan lisinopril aktif tanpa metabolisme. Captopril, enalapril, lisinopril, dan quinapril disetujui untuk gagal jantung
Banazepiril dan HCTZ	Lotensin HCT	5 mg/6,25 mg sehari 1x	5mg/6,25mg – 20mg/25mg	\$1,07/tiap dosis	\$32,21		
Banazepiril dan amlodipine	Lotrel	10 mg/2,5 mg sehari 1x	10mg/2,5mg – 40mg/10mg	\$3,32/20mg/10mg	\$99,60		
Captopril	Capoten	25 mg 2x sehari	50-450mg dalam 2 atau 3 dosis	\$0,65/25mg	\$19,50		
Captopril dan HCTZ	Capozide	25 mg/15 mg sehari 2x	25mg/15mg – 50mg/25mg	\$2,85/25mg/15mg	\$171,00		
Enalapril	Vasotec	5 mg 1x sehari	5-40mg dalam 1 atau 2 dosis	\$0,95/20mg	\$28,50		
Enalapril dan HCTZ	Vaseretic	5 mg/12,5 mg sehari 1x	5mg/12,5mg – 10mg/25mg	\$1,22/10mg/25mg	\$36,60		
Fosinopril	Monopril	10 mg 1x sehari	10-80mg dalam 1 atau 2 dosis	\$0,29/20mg	\$8,70		
Fosinopril dan HCTZ	Monopril-HCT	10 mg/12,5 mg sehari 1x	10mg/12,5mg – 20mg/12,5mg	\$1,48/tiap dosis	\$44,40		
Lisinopril	Prinivil, Zestril	5-10 mg 1x sehari	5-40 mg 1x sehari	\$0,08/20mg	\$2,45		
Lisinopril dan HCTZ	Prinzide atau Zestoretic	10 mg/12,5 mg sehari 1x	10mg/12,5mg – 20mg/12,5mg	\$0,14/20mg/12,5mg	\$4,20		
Moexipril	Univasc	7,5 mg 1x sehari	7,5-30mg dalam 1 atau 2 dosis	\$1,39/7,5mg	\$41,70		
Moexipril dan HCTZ	Uniretic	7,5 mg/12,5 mg sehari 1x	7,5mg/12,5mg – 15mg/25mg	\$1,70/15mg/12,5mg	\$51,00		
Perindopril	Aceon	4 mg 1x sehari	4-16mg dalam 1 atau 2 dosis	\$2,80/8mg	\$84,00		
Perindopril dan amlodipine	Prastalia	3,5 mg/2,5 mg sehari 1x	3,5mg/2,5-14mg/10mg 1x sehari	\$6,81/7mg/5mg	\$204,30		
Quinapril	Accupril	10 mg 1x sehari	10-80 mg dalam 1 atau 2 dosis	\$1,22/20mg	\$36,60		
Quinapril dan HCTZ	Accuretic	10 mg/12,5 mg sehari 1x	10mg/12,5mg – 20mg/25mg	\$1,22/20mg/12,5mg	\$36,60		
Ramipril	Altace	2,5 mg 1x sehari	2,5-20mg dalam 1 atau 2 dosis	\$1,80/5mg	\$54,00		
Trandolapril	Mavik	1 mg 1x sehari	1-8 mg 1x sehari	\$1,21/4mg	\$36,30		
Trandolapril dan verapamil	Tarka	2 mg/180 mg ER 1x sehari	2mg/180 mg ER – 8mg/480mg ER	\$5,29/tiap dosis	\$158,70		
Angiotensin II Receptor Blockers							
Azilsartan	Edarbi	40 mg 1x sehari	40-80 mg 1x sehari	\$8,54/80mg	\$256,20	Hiperkalemi a, disfungsi ginjal, angioedema jarang. Kombinasi menambah efek samping. Kontraindik asi pada kehamilan.	Losartan memiliki kurva respon dosis datar. Valsartan dan irbesartan memiliki rentang respon dosis yang lebih

							luas dan aksi durasi lebih lama. Penambahan diuretik dosis rendah (terpisah atau pil kombinasi) meningkatkan respon
Azilsartan dan chlorthalidone	Edarbychlor	40 mg/12,5 mg 1x sehari	40mg/12,5-40mg/25mg 1x sehari	\$8,06/tiap dosis	\$241,80		
Candesartan cilexetil	Atacand	16 mg 1x sehari	8-32 mg 1x sehari	\$3,06/16mg	\$91,80		
Candesartan cilexetil dan HCTZ	Atacand HCT	16 mg/12,5 mg 1x sehari	32 mg/12,5 mg 1x sehari	\$4,72/16mg/12,5mg	\$141,60		
Eprosartan	Teveten	600 mg 1x sehari	400-800 mg dalam 1-2 dosis	\$3,43/600mg	\$102,90		
Irbesartan	Avapro	150 mg 1x sehari	150-300 mg 1x sehari	\$0,46/150mg	\$13,80		
Irbesartan dan HCTZ	Avalide	150 mg/12,5 mg 1x sehari	150-300 mg Irbestan 1x sehari	\$0,67/150mg/12,5mg	\$20,10		
Losartan dan HCTZ	Hyzaar	50 mg/12,5 mg 1x sehari	50mg/12,5mg – 100mg/25mg tablet 1x sehari	\$2,47/50mg/12,5mg/tablet	\$74,10		
Olmesartan	Benicar	20 mg 1x sehari	20-40 mg 1x sehari	\$6,28/20mg	\$188,40		
Olmesartan dan HCTZ	Benicar HCT	20 mg/12,5 mg 1x sehari	20mg/12,5mg – 40mg/25mg 1x sehari	\$6,28/20mg/12,5mg	\$188,40		
Olmesartan dan amlodipine	Azor	20 mg/5 mg 1x sehari	20mg/5mg – 40mg/10mg	\$3,03/20mg/5mg	\$90,90		
Olmesartan dan amlodipine dan HCTZ	Tribenzor	20 mg/5 mg/12,5 mg 1x sehari	20mg/5mg/12,5 mg – 40mg/10mg/12,5 mg 1x sehari	\$4,54/20mg/5mg/12,5 mg	\$136,20		
Telmisartan	Micardis	40 mg 1x sehari	20-80 mg 1x sehari	\$4,34/40mg	\$130,20		
Telmisartan dan HCTZ	Micardis HCT	40 mg/12,5 mg 1x sehari	40mg/12,5mg – 80mg/25 mg 1x sehari	\$4,83/40mg/12,5mg	\$144,90		
Telmisartan dan amlodipine	Twynsta	40 mg/5 mg 1x sehari	40mg/5mg – 80mg/10mg 1x sehari	\$5,20/tiap dosis	\$156,00		
Valsartan	Diovan	80 mg 1x sehari	80-320 mg 1x sehari	\$2,09/160mg	\$62,70		
Valsartan dan HCTZ	Diovan HCT	80 mg/12,5 mg 1x sehari	80-320 mg valsartan 1x sehari	\$4,84/160mg/12,5mg	\$145,20		
Valsartan dan amlodipine	Exforge	160 mg/5 mg 1x sehari	160mg/5mg – 320mg/10mg 1x sehari	\$1,71/160mg/12,5mg	\$51,30		
Kombinasi Produk Lainnya							
Amlodipine dan valsartan dan HCTZ	Exforge HCT	5 mg/160 mg/12,5 mg 1x sehari	10mg/320mg/25 mg sampai 1x sehari	\$5,47/160mg valsartan	\$164,10		

¹Harga grosir rata-rata (AWP, untuk AB generik saat tersedia) untuk jumlah yang tercantum.

Sumber: IMB Micromedex, Red Book (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, CO, USA. Tersedia di <https://www.micromedexsolutions.com>

(diakses pada 30 Maret 2020). AWP, mungkin tidak secara akurat menampilkan harga karena variasi kontrak yang luas diantara institusi yang ada. ACE, angiotensin-converting enzyme; ER, extended release; HCTZ, hydrochlorothiazide.

ACE inhibitor adalah agen pilihan pada orang dengan diabetes tipe 1 dengan proteinuria nyata atau bukti disfungsi ginjal karena mereka menunda perkembangan penyakit ginjal stadium akhir. Banyak otoritas telah memperluas indikasi ini untuk memasukkan orang dengan diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 dengan mikroalbuminuria yang tidak memenuhi kriteria biasa untuk terapi antihipertensi. ACE inhibitor juga dapat menunda perkembangan penyakit ginjal nondiabetes. Uji coba *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* menunjukkan bahwa ACE inhibitor ramipril mengurangi jumlah kematian kardiovaskular, infark miokard nonfatal, dan stroke nonfatal dan juga mengurangi insiden gagal jantung onset baru, disfungsi ginjal, dan diabetes onset baru di populasi pasien yang berisiko tinggi untuk kejadian vaskular. Meskipun ini bukan khususnya populasi hipertensi, manfaatnya dikaitkan dengan penurunan sederhana pada tekanan darah, dan hasilnya mendukung penggunaan ACE inhibitor pada pasien

hipertensi serupa. ACE inhibitor adalah obat pilihan (biasanya dalam hubungannya dengan diuretik dan beta-blocker) pada pasien dengan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi dan diindikasikan juga pada pasien tanpa gejala dengan penurunan fraksi ejeksi.

Bagaimana memulai terapi—Panel metabolik dasar harus dibuat sebelum memulai pengobatan yang mengganggu RAAS, diulang 1-2 minggu setelah memulai terapi untuk mengevaluasi perubahan kreatinin dan kalium. Penyesuaian dosis kecil dari obat-obat ini jarang memicu perubahan signifikan dalam nilai-nilai ini.

Efek samping—Keuntungan dari ACE inhibitor adalah relatif bebas dari efek samping yang mengganggu (Tabel 11-6). Hipotensi berat dapat terjadi pada pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral; peningkatan kreatinin yang signifikan dapat terjadi tetapi biasanya reversibel dengan penghentian ACE inhibitor. Hiperkalemia dapat berkembang pada pasien dengan penyakit ginjal dan asidosis tubulus ginjal tipe IV (biasanya terlihat pada pasien dengan diabetes) dan pada orang dewasa yang

lebih tua. Batuk kering kronis sering terjadi, terlihat pada 10% pasien atau lebih, dan mungkin memerlukan penghentian obat. Ruam kulit diamati dengan inhibitor ACE apa pun. Angioedema adalah efek samping yang jarang tetapi berpotensi berbahaya dari semua agen kelas ini karena penghambatannya terhadap kininase. Paparan ACE inhibitor pada janin selama trimester kedua dan ketiga kehamilan telah dikaitkan dengan berbagai cacat akibat hipotensi dan penurunan aliran darah ginjal.

B. Angiotensin II Reseptor Blocker

ARB dapat meningkatkan hasil kardiovaskular pada pasien dengan hipertensi serta pada pasien dengan kondisi terkait, seperti gagal jantung dan diabetes tipe 2 dengan nefropati. ARB belum dibandingkan dengan ACE inhibitor dalam uji coba terkontrol secara acak pada pasien dengan hipertensi, tetapi dua uji coba yang membandingkan losartan dengan kaptopril pada gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri pasca infark miokard menunjukkan kecenderungan hasil yang lebih buruk pada kelompok losartan. Sebaliknya, valsartan tampaknya sama efektifnya dengan ACE inhibitor dalam pengaturan

ini. Dalam heterogenitas kelompok potensi antihipertensi dan durasi tindakan mungkin menjelaskan pengamatan tersebut. Percobaan *Losartan Intervention for Endpoints (LIFE)* pada hampir 9000 pasien hipertensi dengan bukti elektrokardiografi hipertrofi ventrikel kiri—membandingkan losartan dengan atenolol beta-blocker sebagai terapi awal—menunjukkan penurunan yang signifikan pada stroke dengan losartan. Yang perlu diperhatikan adalah bahwa pada pasien diabetes, kematian dan infark miokard juga berkurang, dan kejadian diabetes awitan baru lebih rendah. Dalam analisis subkelompok dari percobaan LIFE, atenolol tampaknya lebih unggul daripada losartan pada orang kulit hitam, sedangkan sebaliknya terjadi pada non-kulit hitam. Kurangnya kemanjuran lisinopril yang serupa dibandingkan dengan diuretik dan penghambat saluran kalsium diamati pada orang kulit hitam dalam *Pengobatan Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attach Trial (ALLHAT)*, menunjukkan bahwa ACE inhibitor dan ARB mungkin bukan agen pilihan pada pasien kulit hitam. Dalam pengobatan hipertensi, terapi kombinasi dengan ACE inhibitor dan

ARB tidak disarankan karena umumnya tidak memberikan keuntungan dibandingkan monoterapi pada dosis maksimum dengan penambahan kelas komplementer jika diperlukan.

Efek samping—Tidak seperti ACE inhibitor, ARB jarang menyebabkan batuk dan jarang dikaitkan dengan ruam kulit atau angioedema (Tabel 11-6). Namun, seperti yang terlihat pada ACE inhibitor, hiperkalemia dapat menjadi masalah, dan pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral dapat menunjukkan hipotensi dan fungsi ginjal yang memburuk. Olmesartan telah dikaitkan dengan sindrom mirip sariawan, dengan gejala sakit perut, penurunan berat badan, dan mual, yang mereda setelah penghentian obat. Ada bukti dari studi observasional yang menunjukkan bahwa ARB dan ACE inhibitor lebih kecil kemungkinannya terkait dengan depresi daripada penghambat saluran kalsium dan beta-blocker.

C. Renin Inhibitor

Karena pembelahan renin dari angiotensinogen adalah langkah pembatas laju dalam kaskade renin-angiotensin, inaktivasi yang paling efisien dari sistem ini akan diharapkan dengan penghambatan renin. ACE inhibitor konvensional dan ARB mungkin menawarkan blokade yang tidak lengkap, bahkan dalam kombinasi. Aliskiren, inhibitor renin, mengikat situs proteolitik renin, sehingga mencegah pembelahan angiotensinogen. Akibatnya, kadar angiotensin I dan II berkurang dan konsentrasi renin meningkat. Aliskiren efektif menurunkan tekanan darah, mengurangi albuminuria, dan membatasi hipertrofi ventrikel kiri, tetapi belum ditetapkan sebagai obat lini pertama berdasarkan data hasil. Kombinasi aliskiren dengan ACE inhibitor atau ARB pada orang dengan diabetes mellitus tipe 2 tidak memberikan keuntungan dan bahkan dapat meningkatkan risiko konsekuensi jantung atau ginjal yang merugikan.

D. Calcium Channel Blocking Agents

Ini bekerja dengan menyebabkan vasodilatasi perifer tetapi dengan refleks takikardia dan retensi cairan yang lebih sedikit dibandingkan vasodilator lainnya. Mereka

efektif sebagai terapi obat tunggal pada sekitar 60% pasien di semua kelompok demografis dan semua tingkat hipertensi (Tabel 11-7). Untuk alasan ini, mereka mungkin lebih disukai daripada beta-blocker dan ACE inhibitor pada orang kulit hitam dan orang tua. Verapamil dan diltiazem harus dikombinasikan dengan hati-hati dengan beta-blocker karena potensinya untuk menekan konduksi atrioventrikular (AV) dan otomatisasi nodus sinus serta kontraktilitas.

Tabel 11–7. Obat antihipertensi: *calcium channel blocking agents*

Obat	Nama Paten	Dosis Oral Inisial	Rentang Dosis	Biaya untuk Pengobatan 30 Hari (Rata-rata Dosis) ¹	Properti Spesial		Kontraktilitas	Efek samping	Keterangan
					Vasodilatasi Perifer	Konduksi dan Otomatisasi Jantung			
Nondihydropyridine Agents									
Diltiazem	Cardiazem SR	90 mg 2x sehari	180-360 mg dibagi 2 dosis	\$283,20 (120mg 2x sehari)	++	↓↓	↓↓	Edema, sakit kepala, bradikardia, gangguan GI, pusing, AV blok, gagal jantung, sering BAK	Juga diizinkan untuk angina
	Cardiazem CD	180 mg ER 1x sehari	180-360 mg ER 1x sehari	\$42,00 (240mg sehari) 1x					
	Cartia XT	180 atau 240 mg ER 1x sehari	180-480 mg ER 1x sehari	\$42,00 (240mg sehari) 1x					
	Dilacor XR	180 atau 240 mg ER 1x sehari	180-540 mg ER 1x sehari	\$42,90 (240mg sehari)- 1x					
	Dilt-CD	180 atau 240 mg ER 1x sehari	180-480 mg ER 1x sehari	\$39,00 (240mg sehari) 1x					
	Diltia XT	180 atau 240 mg ER 1x sehari	180-540 mg ER 1x sehari	\$42,00 (240mg sehari) 1x					
	Taztia XT	120 atau 180 mg ER 1x sehari	120-540 mg ER 1x sehari	\$52,80 (240mg sehari) 1x					

	Tiazac	120 atau 240 mg ER 1x sehari	120-540 mg ER 1x sehari	\$52,80 (240mg sehari) 1x					
Verapamil	Calan	80 mg 3x sehari	80-480mg dibagi 3 dosis	\$42,30 (80mg sehari) 3x	++	↓↓↓	↓↓↓	Sama seperti diltiazem namun lebih mungkin menyebabkan konstipasi dan gagal jantung.	Juga diizinkan untuk angina dan aritmia
	Calan SR	180 mg ER 1x sehari	180-480 mg ER dalam 1 atau 2 dosis	\$49,20 (240mg sehari) 1x					
	Verelan	120 atau 240 mg ER 1x sehari	240-480 mg ER 1x sehari	\$68,70 (240mg sehari) 1x					
	Verelan PM	100 atau 200 mg ER 1x sehari	100-400mg ER 1x sehari	\$75,90 (200mg sehari) 1x					
Dihydropyridines									
Amlodipine	Norvasc	2,5mg 1x sehari	2,5-10mg 1x sehari	\$3,00 (10mg 1x sehari)	+++	↓/0	↓/0	Edema, pusing, palpitasi, flushing, sakit kepala, hipotensi, takikardia, gangguan GI, sering BAK	Amlodipine, nicardipine, dan nifedipine jika diizinkan untuk angina
Amlodipine dan atorvastatin	Caduet	2,5mg/10mg 1x sehari	10mg/80mg 1x sehari	\$281,10 (10mg/40mg perhari)	+++	↓/0	↓/0	Miopati, hepatotoksik, edema dengan amlodipine dan atorvastatin	
Felodipine	Plendil	5mg ER 1x sehari	5-10 mg ER 1x sehari	\$81,60 (10 mg ER perhari)	+++	↓/0	↓/0		
Isradipine	DynaCirc	2,5mg 2x sehari	2,5-5mg 2x sehari	\$120,00 (5mg sehari) 2x	+++	↓/0	↓		
Nicardipine	Cardene	20mg 3x sehari	20-40 mg 3x sehari	\$200,70 (20mg 3x sehari)	+++	↓/0	↓		
Nifedipine	Adalat CC	30 mg ER 1x sehari	30-90mg ER 1x sehari	\$74,40/60mg perhari	+++	↓	↓↓		
	Procardia XL	30 atau 60 mg ER 1x sehari	30-120 mg ER 1x sehari	\$54,90/60mg perhari	+++				
Nisoldipine	Sular	17 mg perhari	17-34mg perhari	\$251,70 (34mg sehari) 1x	+++	↓/0	↓		

¹Harga grosir rata-rata (AWP, untuk AB generik saat tersedia) untuk jumlah yang tercantum.

Sumber: IMB Micromedex, Red Book (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, CO, USA. Tersedia di <https://www.micromedexsolutions.com> (diakses pada 30 Maret 2020). AWP, mungkin tidak secara akurat menampilkan harga karena variasi kontrak yang luas diantara institusi yang ada.

AV, atrioventricular; ER, extended release; GI, gastrointestinal.

Kekhawatiran awal tentang kemungkinan efek jantung yang merugikan dari penghambat saluran kalsium telah secara meyakinkan dihilangkan oleh beberapa

penelitian besar berikutnya yang telah menunjukkan bahwa penghambat saluran kalsium setara dengan penghambat ACE dan diuretik thiazide dalam pencegahan penyakit jantung koroner, kejadian kardiovaskular utama, kematian kardiovaskular, dan kematian total. Efek perlindungan terhadap stroke dengan calcium channel blockers sudah mapan, dan di dua percobaan (ALLHAT dan Hipertensi Sistolik di percobaan Eropa), agen ini tampaknya lebih efektif daripada terapi berbasis diuretik.

Efek samping—Efek samping yang paling umum dari penghambat saluran kalsium adalah sakit kepala, edema perifer, bradikardia, dan konstipasi (terutama dengan verapamil pada orang dewasa yang lebih tua) (Tabel 11-7). Agen dihydropyridine—nifedipine, nicardipine, isradipine, felodipine, nisoldipine, dan amlodipine—lebih mungkin menghasilkan gejala vasodilatasi, seperti sakit kepala, flushing, palpitasi, dan edema perifer. Edema diminimalkan dengan pemberian bersama ACE inhibitor atau ARB. Penghambat saluran kalsium memiliki efek inotropik negatif dan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan disfungsi jantung. Amlodipine adalah

satu-satunya penghambat saluran kalsium dengan keamanan yang ditetapkan pada pasien dengan gagal jantung berat.

E. Diuretik

Diuretik thiazide (Tabel 11-8) adalah antihipertensi yang paling banyak dipelajari dan paling konsisten efektif dalam uji klinis. Mereka menurunkan tekanan darah awalnya dengan menurunkan volume plasma, tetapi selama terapi jangka panjang, efek hemodinamik utama mereka adalah pengurangan resistensi pembuluh darah perifer. Sebagian besar efek antihipertensi dari agen-agen ini dicapai pada dosis yang lebih rendah daripada yang digunakan sebelumnya (biasanya, 12,5 mg hidroklorotiazid atau setara), tetapi efek biokimia dan metaboliknya terkait dengan dosis. Chlorthalidone memiliki keuntungan kontrol tekanan darah 24 jam yang lebih baik daripada hidroklorotiazid dalam uji klinis. Thiazide dapat digunakan pada dosis yang lebih tinggi jika kalium plasma di atas 4,5 mmol/L. Diuretik loop (seperti furosemide) dapat menyebabkan deplesi elektrolit dan volume lebih mudah daripada tiazid dan memiliki

durasi kerja yang pendek. Karena efek samping ini, diuretik loop harus dicadangkan untuk digunakan pada pasien dengan disfungsi ginjal (kreatinin serum lebih besar dari 2,5 mg/dL [208,3 μmol/L]; perkiraan laju filtrasi glomerulus [eGFR] kurang dari 30 mL/mnt) di mana kasus mereka lebih efektif daripada thiazide. Dibandingkan dengan beta-blocker dan ACE inhibitor, diuretik lebih poten pada orang kulit hitam, orang tua, obesitas, dan subkelompok lain dengan peningkatan volume plasma atau aktivitas renin plasma rendah (atau keduanya). Mereka relatif lebih efektif pada perokok daripada bukan perokok. Pemberian thiazide jangka panjang juga mengurangi hilangnya kandungan mineral tulang pada wanita tua yang berisiko osteoporosis.

Tabel 11–8. Obat antihipertensi: diuretik (dalam urutan pilihan menurun).

Obat	Nama Paten	Dosis Oral Inisial	Rentang Dosis	Harga per Unit	Harga untuk Pengobatan 30 Hari ¹ (Dosis Rata-rata)	Efek Samping	Keterangan
Thiazides dan Diuretik Terkait							
Hydrochlorothiazide (HCTZ)	Esidrix, Microzide	12,5 atau 25 mg 1x sehari	12,5-50 mg 1x sehari	\$0,05/25mg	\$1,50	↓K ⁺ , ↓Mg ²⁺ , ↑Ca ²⁺ , ↓Na ⁺ , ↑ asam urat, ↑ glukosa, ↑ kolesterol LDL, ↑trigliserid; rash, disfungsi ereksi	Dosis rendah efektif pada pasien tanpa abnormalitas metabolik; metolazone lebih efektif pada pasien dengan

								penyakit ginjal; indapamide tidak merubah kadar lipid serum.
Chorthalidone	Thalitone	12,5 atau 25 mg 1x sehari	12,5-50 mg 1x sehari	\$1,21/25mg	\$36,30			Chlorthalidone: lebih baik mengontrol tekanan darah 24 jam daripada HCTZ karena waku paruh lebih panjang.
Metolazone	Zaroxolyn	1,25 atau 2,5 mg 1x sehari	1,25-5mg 1x sehari	\$1,51/5mg	\$45,30			
Indapamide	Lozol	2,5 mg 1x sehari	2,5-5mg 1x sehari	\$0,83/2,5mg	\$24,90			
Bendroflumethiazide	Aprinox Neo-Naclex	2,5 mg 1x sehari	-	-	-			Tidak tersedia di Amerika Serikat
Loop Diuretik								
Furosemide	Lasix	20 mg 2x sehari	40-320 mg dalam 2 atau 3 dosis	\$0,16/40mg	\$9,60	Sama seperti thiazide, namun risiko lebih tinggi untuk diuresis berlebihan dan ketidakseimbangan elektrolit. Ekskresi kalsium meningkat.		Furosemide: durasi aksi pendek merupakan kerugian; harus dikesampingkan untuk pasien dengan penyakit ginjal dan retensi air. Antihipertensi yang buruk.
Ethacrynic acid	Edecrin	50 mg 1x sehari	50-100 mg 1x atau 2x sehari	\$23,95/25mg	\$1437,00			
Bumetadine	(generik)	0,25 mg 2x sehari	0,5-10 mg dalam 2 atau 3 dosis	\$0,54/1mg	\$32,40			
Torsemide	Demadex	5 mg 1x sehari	5-10mg 1x sehari	\$0,70/10mg	\$21,00			Torsemide: obat tekanan darah yang efektif pada dosis rendah
Aldosterone Receptor Blockers								
Spironolactone	Aldactone	12,5 atau 25 mg 1x sehari	12,5-100mg 1x sehari	\$0,19/25mg	\$5,70	Hiperkalemia, asidosis metabolik, ginekomastia		Dapat dimanfaatkan sebagai tambahan terapi pada pasien dengan hipertensi refrakter.
Amiloride	(generik)	5 mg 1x sehari	5-10 mg 1x sehari	\$1,25/5mg	\$37,50			
Eplerenone	Inspira	25 mg 1x sehari	25-100mg 1x sehari	\$4,10/25mg	\$123,00			
Kombinasi Produk								
HCTZ dan triamterene	Dyazide, Maxzide-25 (25/37,5mg)	1 tab 1x sehari	1 atau 2 tab 1x sehari	\$0,27	\$8,10	Sama seperti thiazide ditambah gangguan GI, hiperkalemia daripada hipokalemia, sakit kepala; triamterene dapat menyebabkan batu ginjal dan disfungsi ginjal;		Penggunaan harus dibatasi pada pasien yang benar membutuhkan agen <i>potassium-sparing</i> .

						spironolactone menyebabkan ginekomastia. Hiperkalemia dapat terjadi jika kombinasi ini digunakan pada pasien dengan penyakit ginjal lanjut atau mereka yang juga mengonsumsi ACE inhibitor.	
HCTZ dan amiloride	(generik) (50/5mg)	½ tab 1x sehari	1 atau 2 tab 1x sehari	\$1,16	\$34,80		
HCTZ dan spironolactone	Aldactazide (25/25mg; 50/50mg)	1 tab (25/25mg) 1x sehari	1-4 tab 1x sehari	\$1,24/(25/25mg)	\$37,20		

¹Harga grosir rata-rata (AWP, untuk AB generik saat tersedia) untuk jumlah yang tercantum. Sumber: LMB Micromedex, Red Book (electronic version), IBM Watson Health, Greenwood Village, CO, USA. Tersedia di <https://www.micromedexsolutions.com> (diakses pada 30 Maret 2020). AWP, mungkin tidak secara akurat menampilkan harga karena variasi kontrak yang luas diantara institusi yang ada. ACE, angiotensin-converting enzyme; GI, gastrointestinal; LDL, low-density lipoprotein.

Secara keseluruhan, diuretik yang diberikan sendiri mengontrol tekanan darah pada 50% pasien dengan hipertensi ringan sampai sedang dan dapat digunakan secara efektif dalam kombinasi dengan semua agen lainnya. Mereka juga berguna untuk menurunkan hipertensi sistolik terisolasi atau dominan.

Efek samping—Efek samping diuretik terutama berhubungan dengan perubahan metabolik yang tercantum dalam Tabel 1-8. Disfungsi ereksi, ruam kulit, dan fotosensitifitas lebih jarang terjadi. Hipokalemia telah menjadi perhatian tetapi jarang pada dosis yang dianjurkan. Risiko dapat

diminimalkan dengan membatasi garam makanan atau meningkatkan kalium makanan; penggantian kalium biasanya tidak diperlukan untuk mempertahankan K^+ serum lebih besar dari 3,5 mmol/L. Kadar K^+ serum yang lebih tinggi pada pasien dengan risiko khusus dari penipisan kalium intraseluler, seperti mereka yang menggunakan digoxin atau dengan riwayat aritmia ventrikel dalam hal ini agen hemat kalium dapat digunakan. Dibandingkan dengan ACE inhibitor dan ARB, terapi diuretik dikaitkan dengan insiden diabetes awitan baru yang sedikit lebih tinggi. Diuretik juga meningkatkan asam urat serum dan dapat mencetuskan gout. Peningkatan glukosa darah, trigliserida, dan kolesterol LDL dapat terjadi tetapi relatif kecil selama terapi dosis rendah jangka panjang. Potensi memburuknya diabetes sebanding dengan keuntungan dari kontrol tekanan darah, dan diuretik tidak boleh ditahan dari pasien diabetes.

F. Aldosterone Reseptor Antagonist

Spironolakton dan eplerenon bersifat natriuretik pada keadaan retensi natrium, seperti gagal jantung dan sirosis,

tetapi hanya sangat lemah pada hipertensi. Obat-obatan ini telah muncul kembali dalam pengobatan hipertensi, terutama pada pasien yang resisten dan merupakan tambahan yang bermanfaat untuk sebagian besar obat antihipertensi lainnya. Konsisten dengan pentingnya aldosteron yang semakin dihargai pada hipertensi esensial, penghambat reseptor aldosteron efektif dalam menurunkan tekanan darah pada semua pasien hipertensi terlepas dari tingkat renin, dan juga efektif pada orang kulit hitam. Aldosteron memainkan peran sentral dalam kerusakan organ target, termasuk perkembangan hipertrofi ventrikel dan vaskular serta fibrosis ginjal. Antagonis reseptor aldosteron memperbaiki konsekuensi hipertensi ini, sampai batas tertentu secara independen dari efek pada tekanan darah.

Efek samping—Spironolakton dapat menyebabkan nyeri payudara dan ginekomastia pada pria melalui aktivitas pada reseptor progesteron, efek yang tidak terlihat pada eplerenon yang lebih spesifik. Hiperkalemia merupakan masalah dengan kedua obat, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Hiperkalemia lebih mungkin

terjadi jika kalium plasma sebelum pengobatan melebihi 4,5 mmol/L.

G. Beta-Adrenergic Blocking Agent

Obat ini efektif pada hipertensi karena menurunkan denyut jantung dan curah jantung. Beta-blocker juga menurunkan pelepasan renin dan lebih manjur pada populasi dengan peningkatan aktivitas renin plasma, seperti pasien kulit putih yang lebih muda. Mereka menetralkan refleks takikardia yang disebabkan oleh vasodilator dan sangat berguna pada pasien dengan kondisi terkait yang mendapat manfaat dari efek kardioprotektif dari agen ini. Ini termasuk individu dengan angina pectoris, infark miokard sebelumnya, dan gagal jantung stabil serta orang-orang dengan sakit kepala migrain dan manifestasi somatik kecemasan.

Meskipun semua beta-blocker tampaknya serupa dalam potensi antihipertensi, mereka berbeda dalam sejumlah sifat farmakologis (perbedaan ini dirangkum dalam Tabel 11-9), termasuk spesifisitas pada reseptor beta-1 jantung (kardioselektivitas) dan apakah mereka juga memblokir reseptor beta-2 di bronkus dan pembuluh

darah; pada dosis yang lebih tinggi, bagaimanapun, semua agen tidak selektif. Beta-blocker juga berbeda dalam farmakokinetiknya, kelarutan dalam lemak—yang menentukan apakah mereka melewati sawar darah otak yang menjadi predisposisi efek samping sistem saraf pusat—dan rute metabolisme. Metoprolol mengurangi mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan gagal jantung kronis stabil dengan penurunan fraksi ejeksi (lihat Bab 10). Carvedilol dan nebivolol mempertahankan curah jantung dan bermanfaat pada pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri. Carvedilol dan nebivolol dapat mengurangi resistensi pembuluh darah perifer dengan bersamaan dengan alpha-blockade (carvedilol) dan peningkatan pelepasan oksida nitrat (nebivolol). Karena kurangnya kemanjuran dalam pencegahan primer infark miokard dan inferioritas dibandingkan dengan obat lain dalam pencegahan stroke dan hipertrofi ventrikel kiri, beta-blocker tradisional tidak boleh digunakan sebagai agen lini pertama dalam pengobatan hipertensi tanpa indikasi spesifik yang memaksa (seperti penyakit arteri koroner aktif). Beta-blocker vasodilatasi mungkin muncul sebagai antihipertensi lini pertama alternatif, tetapi

kemungkinan ini belum diuji secara ketat dalam studi hasil.

Tabel 11–9. Obat antihipertensi: *beta-adrenergic blocking agent*

Obat	Nama Paten	Dosis Oral Inisial ¹	Rintang Dosis	Harga per Unit	Harga untuk Pengobatan 30 Hari ¹ (Dosis Rata-rata)	Properti Spesial					Keterangan ⁵
						Beta-1-Selectif ²	ISA ³	MSA ⁴	Kelajuan dalam Lemak	Eliminasi Ginjal vs Hati	
Acebutolol	Sectral	400 mg 1x sehari	200-1200 mg dalam 1 atau 2 dosis	\$1,57/400mg	\$47,10	+	+	+	+	H > G	ANA positif; LE sindrom jarang; juga indikasi untuk aritmia. Dosis > 800 mg berefek beta-1 dan beta-2
Atenolol	Tenormin	25 mg 1x sehari	25-100mg 1x sehari	\$0,79/50mg	\$23,70	+	0	0	0	G	Juga indikasi untuk angina dan pasca MI. Dosis > 100 mg berefek beta-1 dan beta-2
Atenolol/chlorthalidone	Tenoretic	50mg/25mg 1x sehari	50mg/25mg – 100mg/25mg 1x sehari	\$1,88/50mg/25mg	\$56,40	+	0	0	0	G	
Betaxolol	Kerlone	10 mg 1x sehari	10-40mg 1x sehari	\$0,78/10mg	\$23,40	+	0	0	+	H > G	
Bisoprolol	Zebeta	5 mg 1x sehari	5-20mg 1x sehari	\$1,22/10mg	\$36,60	+	0	0	0	H = G	Juga efektif untuk gagal jantung
Bisoprolol dan HCTZ	Ziac	2,5mg/6,25mg 1x sehari	2,5mg/6,25mg – 10mg/6,25mg 1x sehari	\$1,14/2,5mg/6,25mg	\$34,20	+	0	0	0	H = G	Kombinasi dosis rendah diizinkan untuk terapi awal.
Carvedilol	Coreg Coreg CR	6,25mg 2x sehari 20mg ER 1x sehari	12,5-50 mg dalam 2 dosis 20-80 mg ER 1x sehari	\$0,09/25mg	\$5,40 (25mg 2x sehari) \$297,30	0	0	0	+++	H > G	Alpha: aktivitas blok 1:9; dapat menyebabkan gejala ortostatik; efektif untuk gagal jantung. Nitric oxide berpotensi vasodilator.
Labetalol	Trandate	100 mg 2x sehari	200-2400 mg	\$0,39/200mg	\$23,40	0	0/+	0	++	H	Alpha: aktivitas beta-

			dalam 2 dosis									blocker 1:3; lebih hipotensi ortostatik; demam; hepatotoksik
Metoprolol	Lopressor Toprol-XL (SR preparation)	50 mg 2x sehari 25 mg 1x sehari	50-200mg 2x sehari 25-400 mg 1x sehari	\$0,03/50mg \$0,31/100mg	\$1,80 \$9,30	+	0	+	+++	H		Juga indikasi untuk angina dan pasca MI. Diizinkan untuk gagal jantung. Dosis > 100 berefek beta-1 dan beta-2.
Metoprolol dan HCTZ	Lopressor HCT	50mg/1,2,5mg 2x sehari	50mg/2,5mg - 200mg/50mg	\$1,63/100mg/25mg	\$97,80	+	0	+	+++	H		
Nadolol	Corgard	20 mg 1x sehari	20-320 mg 1x sehari	\$3,96/40mg	\$118,80	0	0	0	0	G		
Nadolol dan bendroflumethazide	Corzide	40mg/5 mg 1x sehari	40mg/5 mg - 80mg/5 mg 1x sehari	\$6,14/80mg/5mg	\$184,20							
Nebivolol	Bystolic	5 mg 1x sehari	40mg 1x sehari	\$6,02/5 mg	\$180,60	+	0	0	++	H		Nitric oxide berpotensi vasodilator
Pindolol	Visken	5 mg 2x sehari	10-60 mg dalam 2 dosis	\$1,10/5 mg	\$66,00	0	++	+	+	H > G		Pada dewasa, 35% renal clearance.
Propranolol	Inderal Inderal LA InnoPran XL	20mg 2x sehari 80 mg ER 1x sehari 80mg ER 1x sehari	40-640mg dalam 2 dosis 120-640 mg ER 1x sehari 80-120mg ER 1x malam hari	\$0,65/40mg \$1,92/120mg \$30,20/120mg	\$39,00 \$57,60 \$906,00	0	0	++	+++	H		Juga indikasi untuk angina dan pasca MI.
Propranolol dan HCTZ	(generik)	40mg/2,5mg 2x sehari	80mg/2,5mg 2x sehari	\$1,41/80mg/25mg	\$84,60	0	0	++	+++	H		
Tomolol	(generik)	5 mg 2x sehari	10-60mg dalam 2 dosis	\$1,70/10mg	\$102,00	0	0	0	++	H > G		Juga indikasi untuk pasca MI; 80% hepatic clearance.

¹Harga grosir rata-rata (AWP, untuk AB generik saat tersedia) untuk jumlah yang tercantum.

Sumber: IBM Micromedex, Red Book (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, CO, USA. Tersedia di <https://www.micromedexsolutions.com> (diakses pada 30 Maret 2020). AWP, mungkin tidak secara akurat menampilkan harga karena variasi kontrak yang luas diantara institusi yang ada.

²Agen beta-1 selektif sedikit mempresipitasi bronkospasme dan menurunkan aliran darah perifer pada dosis rendah, namun selektif hanya relatif.

³Agen ISA sedikit menyebabkan bradikardia saat istirahat dan perubahan lipid.

⁴MSA umumnya terjadi pada konsentrasi lebih dari kebutuhan untuk beta-adrenergik blockade. Kepentingan klinis untuk MSA oleh beta-blocker tidak didefinisikan.

⁵efek samping semua beta-blocker: bronkospasme, fatigue, gangguan tidur dan mimpi buruk, bradikardia dan AV blok, perburukan gagal jantung, ekstremitas dingin, gangguan GI, disfungsi ereksi, ↑ trigliserida, ↓ kolesterol HDL, rare blood dyscrasias.

ANA, antinuclear antibody; ER, extended release; HCTZ, hydrochlorothiazide; ISA, intrinsic sympathomimetic activity; LE, lupus erithematousus, MI, myocardian infaction; MSA, membrane-stabilizing activity; SR, sustained release; 0, tidak ada efek; +, beberapa efek; ++, efek sedang; +++, efek berat.

Efek samping—Efek samping beta-blocker termasuk menginduksi atau memperburuk bronkospasme pada pasien yang memiliki kecenderungan; disfungsi nodus sinus dan depresi konduksi AV (mengakibatkan bradikardia atau blok AV); hidung tersumbat; fenomena Raynaud; dan gejala sistem saraf pusat dengan mimpi buruk, kegembiraan, depresi, dan kebingungan. Kelelahan, lesu, dan disfungsi ereksi dapat terjadi. Beta-blocker tradisional (tetapi bukan vasodilator beta-blocker carvedilol dan nebivolol) memiliki efek buruk pada lipid dan metabolisme glukosa. Beta-blocker digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan diabetes tipe 1, karena mereka dapat menutupi gejala hipoglikemia dan memperpanjang episode ini dengan menghambat glukoneogenesis. Obat ini juga harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer lanjut yang berhubungan dengan nyeri istirahat atau ulkus yang tidak sembuh-sembuh, tetapi obat ini

umumnya dapat ditoleransi dengan baik pada pasien dengan klaudikasio ringan. Nebivolol dapat digunakan dengan aman pada pasien dengan klaudikasio stadium II (klaudikasio pada ketinggian 200 m).

Dalam pengobatan feokromositoma, beta-blocker tidak boleh diberikan sampai alpha-blockade (misalnya, phentolamine) telah ditetapkan. Jika tidak, blokade reseptor beta-2-adrenergik vasodilatasi akan memungkinkan aktivasi reseptor alfa-adrenergik vasokonstriktor tanpa hambatan dengan memburuknya hipertensi. Untuk alasan yang sama, beta-blocker tidak boleh digunakan untuk mengobati hipertensi yang timbul dari penggunaan kokain.

Perhatian besar harus dilakukan jika keputusan dibuat, dengan tidak adanya indikasi yang memaksa, untuk menghilangkan beta-blocker dari rejimen pengobatan karena penghentian mendadak dapat memicu kejadian koroner akut dan peningkatan tekanan darah yang parah.

H. Alfa-Adrenoseptor Antagonist

Prazosin, terazosin, dan doxazosin (Tabel 11-10) memblokir reseptor alfa postsinaptik, mengendurkan otot polos, dan menurunkan tekanan darah dengan menurunkan resistensi pembuluh darah perifer. Agen-agen ini efektif sebagai terapi obat tunggal pada beberapa individu, tetapi takifilaksis dapat muncul selama terapi jangka panjang. Tidak seperti beta-blocker dan diuretik, alpha-blocker tidak memiliki efek buruk pada kadar lipid serum. Faktanya, alpha-blocker meningkatkan kolesterol HDL sekaligus mengurangi kolesterol total; apakah ini bermanfaat dalam jangka panjang belum ditetapkan.

Tabel 11–10. Agen penghambat alfa-adrenoseptor, simpatolitik, dan vasodilator.

Obat	Nama Paten	Dosis Inisial	Rentang Dosis	Harga per Unit	Harga untuk Pengobatan 30 Hari ¹ (Dosis Rata-rata)	Efek Samping	Keterangan
Alpha-Adrenocceptor Blockers							
Doxazosin	Cardura Cardura XL	1 mg pada waktu tidur 4 mg ER 1x sehari	1-16 mg 1x sehari 4-8mg ER 1x sehari	\$0,29/4mg \$6,74/4mg ER	\$8,70 (4mg 1x sehari) \$202,20 (4mg ER 1x sehari)	Sinkop dengan dosis pertama; hipertensi postural; pusing, palpitasi, sakit kepala, kelemahan, mengantuk, disfungsi seksual, efek antikolinergik, inkontinensia urin, efek dosis pertama mungkin sedikit dengan doxazosin.	Dapat ↑HDL dan ↓LDL. Dapat memberikan bantuan jangka pendek dari gejala obstruktif prostat. Kurang efektif mencegah kejadian kardiovaskular dibanding diuretik.
Prazosin	Minipress	1 mg pada waktu tidur	2-20mg dalam 2 atau 3 dosis	\$0,95/5mg	\$57,00 (5mg 2x sehari)		
Terazosin	Hytrin	1 mg pada waktu tidur	1-20mg dalam 1 atau 2 dosis	\$1,60/1,2,5,10 mg	\$48,00 (5mg 1x sehari)		

Simpatolitik Sentral							
Clonidine	Catapres Catapres TTS	0,1mg 2x sehari 0,1mg/hari patch perminggu	0,2-0,6mg dalam 2 dosis 0,1- 0,3mg/hari patch perminggu	\$0,21/0,1mg \$55,77/0,2mg patch	\$12,60 (0,1 mg 2x sehari) \$223,08 (0,2 mg perminggu)	Sedasi, mulut kering, disfungsi seksual, sakit kepala, bradikardia; efek samping mungkin kurang dengan guanfacine. Dermatitis kontak dengan clonidine patch. Methyldopa juga menyebabkan hepatitis, anemia hemolitik, demam.	"Rebound" hipertensi dapat terjadi setelah penarikan bertahap.
Clonidine dan chlorthalidone	Clorpres	0,1mg/15mg 1-3x sehari	0,1mg/15mg - 0,3mg/15mg	\$2,77/0,1mg/15mg	\$166,20/0,1mg/15mg 2x sehari		
Guanfacine	Tenex	1mg 1x sehari	1-3mg 1x sehari	\$0,87/1mg	\$26,10 (1mg 1x sehari)		
Methyldopa	Aldochlor	250mg 2x sehari	500-2000 mg dalam 2 dosis	0,66/500mg	\$39,60 (500mg 2x sehari)		Methyldopa harus dihindari demi agen yang lebih aman.
Peripheral Neuronal Antagonist							
Reserpine	(generik)	0,05mg 1x sehari	0,05-0,25 mg 1x sehari	1,19/0,1mg	\$35,70 (0,1 mg 1x sehari)	Depresi (lebih kecil kemungkinan pada dosis rendah), mis <0,25mg), night terrors, nasal stiffness, mengantuk, peptic disease, gangguan GI, bradikardia	
Direk Vasodilator							
Hydralazine	Apresoline	25mg 2x sehari	50-300mg dalam 2-4 dosis	\$0,15/25mg	\$9,00 (25mg 2x sehari)	Gangguan GI, takikardia, sakit kepala, kongesti nasal, rash, LE- like syndrome	Dapat menperburuk atau mempresipitasi angina
Minoxidil	(generik)	5mg 1x sehari	10-40mg 1x sehari	\$1,28/10mg	\$38,40 (10mg 1x sehari)	Takikardia, retensi cairan, sakit kepala, hirsutisme, efusi perikardial, trombositopenia.	Harus digunakan kombinasi dengan beta- blocker dan diuretik

¹Harga grosir rata-rata (AWP, untuk AB generik saat tersedia) untuk jumlah yang tercantum.

Sumber: IMB Micromedex, Red Book (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, CO, USA. Tersedia di <https://www.micromedexsolutions.com> (diakses pada 30 Maret 2020). AWP, mungkin tidak secara akurat menampilkan harga karena variasi kontrak yang luas diantara institusi yang ada.

ER, extended release; GI, gastrointestinal; LE, lupus erithematosus.

Efek samping—Efek samping relatif umum (Tabel 11-10). Ini termasuk hipotensi yang nyata setelah dosis pertama yang, oleh karena itu, harus kecil dan diberikan

sebelum tidur. Palpitasi pasca dosis, sakit kepala, dan gugup dapat terus terjadi selama terapi jangka panjang; gejala-gejala ini mungkin kurang sering atau parah dengan doxazosin karena onset kerjanya yang lebih bertahap. Dalam ALLHAT, orang yang menerima doxazosin sebagai terapi awal mengalami peningkatan yang signifikan dalam rawat inap gagal jantung dan insiden stroke yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang menerima diuretik, yang mendorong penghentian penelitian ini. Kataraktektomi pada pasien yang terpapar alpha-blocker dapat dipersulit oleh sindrom iris floppy, bahkan setelah penghentian obat, sehingga dokter mata harus diberitahu bahwa pasien telah mengambil obat sebelum operasi.

Untuk meringkas, alpha-blocker umumnya tidak boleh digunakan sebagai agen awal untuk mengobati hipertensi-kecuali mungkin pada pria dengan prostatisme gejala atau mimpi buruk terkait dengan gangguan stres pasca trauma.

I. Obat Dengan Aksi Simpatolitik Sentral

Methyldopa, clonidine, guanabenz, dan guanfacine (Tabel 11-10) menurunkan tekanan darah dengan merangsang reseptor alfa-adrenergik di sistem saraf pusat, sehingga mengurangi aliran simpatis perifer eferen. Ada banyak pengalaman dengan metildopa pada wanita hamil, dan masih digunakan untuk populasi ini. Clonidine tersedia dalam bentuk patch, yang mungkin memiliki nilai khusus pada pasien yang tidak patuh. Semua agen simpatolitik sentral ini efektif sebagai terapi tunggal pada beberapa pasien, tetapi mereka biasanya digunakan sebagai agen lini kedua atau ketiga karena frekuensi intoleransi obat yang tinggi.

Efek samping—Efek samping termasuk sedasi, kelelahan, mulut kering, hipotensi postural, dan disfungsi ereksi. Perhatian penting adalah *rebound* hipertensi setelah penarikan. Methyldopa juga menyebabkan hepatitis dan anemia hemolitik dan harus dibatasi pada individu yang telah mentoleransi terapi jangka panjang.

J. Inhibitor Simpatik Perifer

Agen-agen ini sekarang jarang digunakan dan biasanya pada hipertensi refrakter. Reserpin tetap menjadi agen antihipertensi yang hemat biaya (Tabel 11-10). Reputasinya untuk menginduksi depresi mental dan efek samping lainnya—sedasi, hidung tersumbat, gangguan tidur, dan tukak lambung—telah membuatnya tidak populer, meskipun masalah ini jarang terjadi pada dosis rendah. Guanethidine dan guanadrel menghambat pelepasan katekolamin dari neuron perifer tetapi sering menyebabkan hipotensi ortostatik (terutama di pagi hari atau setelah olahraga), diare, dan retensi cairan.

K. Dilator Arteriolar

Hydralazine dan minoxidil (Tabel 11-10) mengendurkan otot polos pembuluh darah dan menghasilkan vasodilatasi perifer. Ketika diberikan sendiri, mereka merangsang refleks takikardia; meningkatkan kontraktilitas miokard; dan menyebabkan sakit kepala, palpitasi, dan retensi cairan. Untuk mengatasi efek ini, agen biasanya diberikan dalam kombinasi dengan diuretik dan beta-blocker pada pasien yang resisten. Hydralazine sering menyebabkan gangguan gastrointestinal dan dapat menyebabkan

sindrom mirip lupus. Minoxidil menyebabkan hirsutisme dan retensi cairan yang nyata; agen yang sangat kuat ini dicadangkan untuk kasus yang paling sulit disembuhkan.

Obat Antihipertensi dan Risiko Kanker

Sejumlah penelitian observasional telah meneliti hubungan antara paparan jangka panjang terhadap obat antihipertensi dan kanker. Asosiasi yang lemah telah disarankan oleh beberapa penelitian ini, tetapi hasilnya sangat beragam. Contoh studi positif termasuk hubungan antara ACE inhibitor dan kanker paru-paru (rasio bahaya 1,14) dan antara obat fotosensitisasi dan kanker kulit skuamosa (penggunaan penghambat reseptor alfa-2 dan diuretik dikaitkan dengan peningkatan 17% risiko kanker sel skuamosa.). Hubungan antara *calcium channel blocker* dan kanker payudara masih belum pasti. Dengan tidak adanya studi prospektif skala besar dengan kanker sebagai ukuran hasil yang ditentukan sebelumnya, efek obat antihipertensi pada risiko kanker masih belum pasti. Sebaliknya, efek menguntungkan dari obat ini pada hasil kardiovaskular telah ditetapkan dengan jelas. Kekhawatiran tentang peningkatan risiko kanker tidak

boleh diminimalkan, tetapi saat ini tidak ada data yang meyakinkan untuk mendorong perubahan dalam pola persepan.

Hicks BM et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2018 Oct 24;363:k4209. [PMID: 30355745]

Ostrov DA et al. Rationally designed small molecules to prevent type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Apr;26(2):90–5. [PMID: 30694829]

Su KA et al. Photosensitizing antihypertensive drug use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2018 Nov;179(5):1088–94. [PMID: 29723931]

Wright CM et al. Calcium channel blockers and breast cancer incidence: an updated systematic review and meta-analysis of the evidence. *Cancer Epidemiol*. 2017 Oct;50(Pt A):113–24. [PMID: 28866282]

Mengembangkan Rejimen Antihipertensi

Secara historis, data dari uji coba terkontrol plasebo besar mendukung kesimpulan keseluruhan bahwa terapi antihipertensi dengan diuretik dan beta-blocker memiliki efek menguntungkan yang besar pada spektrum yang luas dari hasil kardiovaskular, mengurangi kejadian stroke sebesar 30-50% dan gagal jantung sebesar 40-50%, dan

menghentikan perkembangan sindrom hipertensi yang dipercepat. Penurunan penyakit jantung koroner fatal dan nonfatal serta kardiovaskular dan mortalitas total kurang dramatis, berkisar antara 10% hingga 15%. Data terkontrol plasebo serupa yang berkaitan dengan agen yang lebih baru umumnya kurang, kecuali untuk pengurangan stroke dengan *calcium channel blocker* nitrendipine dalam uji coba Hipertensi Sistolik di Eropa. Namun, ada bukti substansial bahwa ACE inhibitor, dan pada tingkat lebih rendah ARB, mengurangi hasil kardiovaskular yang merugikan pada populasi terkait lainnya (misalnya, pasien dengan nefropati diabetik, gagal jantung, atau infark pasca miokard dan individu yang berisiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular). Sebagian besar uji klinis besar yang membandingkan hasil pada pasien yang relatif tidak dipilih telah gagal menunjukkan perbedaan antara agen yang lebih baru — seperti inhibitor ACE, *calcium channel blocker*, dan ARB — dan rejimen berbasis diuretik yang lebih lama berkaitan dengan kelangsungan hidup, infark miokard, dan stroke. Di mana perbedaan telah diamati, mereka sebagian besar disebabkan asimetri halus dalam kontrol tekanan darah

daripada keuntungan yang melekat dari satu agen di atas yang lain. Rekomendasi untuk pengobatan awal mengidentifikasi ACE inhibitor, ARB, dan *calcium channel blocker* sebagai pilihan yang valid. Karena profil metaboliknya yang merugikan, terapi awal dengan thiazide mungkin sebaiknya dibatasi pada pasien yang lebih tua. Thiazide dapat diterima sebagai terapi lini pertama pada orang kulit hitam karena kemanjuran spesifik dalam kelompok ini.

Seperti dibahas di atas, beta-blocker bukanlah obat lini pertama yang ideal dalam pengobatan hipertensi tanpa indikasi yang memaksa untuk penggunaannya (seperti penyakit arteri koroner aktif dan gagal jantung). Beta-blocker vasodilator (seperti carvedilol dan nebivolol) dapat memberikan hasil yang lebih baik daripada beta-blocker tradisional; namun, kemungkinan ini tetap menjadi pertimbangan teoretis. *American Diabetes Association* telah menganjurkan dosis malam dari satu atau lebih obat antihipertensi untuk mengembalikan penurunan tekanan darah malam hari. Data hasil untuk mendukung proposal ini terbatas. Studi MAPEC Spanyol tentang dosis antihipertensi nokturnal

seperti itu menunjukkan penurunan yang signifikan dalam berbagai kejadian kardiovaskular utama pada 2.156 peserta selama 5,6 tahun. Namun, ada kekhawatiran bahwa neuropati optik iskemik dapat dipicu oleh hipotensi nokturnal yang mendalam. Dengan demikian, studi yang lebih besar diperlukan sebelum pendekatan ini dapat direkomendasikan dengan tegas.

Obat yang mengganggu kaskade renin-angiotensin lebih efektif dalam muda, orang kulit putih, di mana renin cenderung lebih tinggi. *Calcium channel blocker* dan diuretik lebih efektif pada orang tua atau kulit hitam, yang kadar reninnya umumnya lebih rendah. Banyak pasien memerlukan dua atau lebih obat dan bahkan sebagian besar gagal mencapai tekanan darah tujuan. Pendekatan perawatan bertahap untuk pengobatan hipertensi diuraikan dalam Tabel 11-11. Pada pasien diabetes, tiga atau empat obat biasanya diperlukan untuk menurunkan tekanan darah sistolik hingga kurang dari 140 mm Hg. Pada banyak pasien, tekanan darah tidak dapat dikontrol secara memadai dengan kombinasi apapun. Akibatnya, memperdebatkan agen lini pertama yang tepat kurang relevan daripada menentukan kombinasi agen yang paling

tepat. ABCD mnemonik dapat digunakan untuk mengingat empat kelas obat antihipertensi. Keempat kelas ini dapat dibagi menjadi dua kategori: AB dan CD. AB mengacu pada obat yang memblokir RAAS (ACE/ARB dan beta-blocker). CD mengacu pada mereka yang bekerja di jalur lain (*calcium channel blocker* dan diuretik). Seperti dibahas di atas, beta-blocker tidak lagi dianggap sebagai obat lini pertama tanpa adanya indikasi yang meyakinkan. Kombinasi obat antara dua kategori lebih kuat daripada kombinasi dari dalam satu kategori. Banyak ahli merekomendasikan penggunaan kombinasi dosis tetap (antara dua kategori) agen antihipertensi sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan tekanan sistolik yang meningkat secara substansial (lebih besar dari 160/100 mm Hg) atau hipertensi yang sulit dikendalikan (yang sering dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah). dengan diabetes atau disfungsi ginjal). Mengingat efek metabolik yang tidak diinginkan, *calcium channel blocker* mungkin lebih disukai daripada thiazide pada pasien hipertensi yang lebih muda yang membutuhkan obat antihipertensi kedua setelah memulai terapi dengan ACE inhibitor atau ARB. Lebih lanjut,

berdasarkan hasil dari uji coba ACCOMPLISH, kombinasi ACE inhibitor dan *calcium channel blocker* juga terbukti optimal untuk pasien dengan risiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular. Penggunaan awal kombinasi dosis rendah memungkinkan penurunan tekanan darah lebih cepat tanpa tingkat intoleransi yang jauh lebih tinggi dan kemungkinan akan lebih diterima oleh pasien. Data dari studi ALTITUDE (pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan penyakit ginjal kronis atau penyakit kardiovaskular atau keduanya) menunjukkan bahwa penambahan aliskiren ke ARB atau ACE inhibitor dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk dan tidak dapat direkomendasikan, setidaknya pada populasi ini. Pendekatan yang disarankan untuk pengobatan, disesuaikan dengan demografi pasien, diuraikan dalam Tabel 11-12.

Tabel 11–11. Pendekatan perawatan langkah untuk inisiasi dan titrasi obat antihipertensi.^{1,2}

Langkah 1	ACE inhibitor/ARB atau ³ Calcium channel blocker atau Diuretik thiazide ⁴
Langkah 2	ACE inhibitor/ARB plus Calcium channel blocker atau diuretik thiazide ⁵
Langkah 3	ACE inhibitor/ARB plus calcium channel blocker plus diuretik thiazide

Langkah 4	ACE inhibitor/ARB plus calcium channel blocker plus diuretik thiazide plus spironolactone ⁶
-----------	--

¹Mengizinkan 2 minggu untuk mencapai efek penuh dari tiap obat. Melewati proses sampai target tekanan darah tercapai.

²Beta-blocker dapat digunakan pada tiap stadium jika secara spesifik diindikasikan, misalnya gagal jantung atau angina.

³Pedoman Eropa merekomendasikan memulai kombinasi dosis rendah untuk dua obat antihipertensi. Pedoman Amerika menyarankan awal dengan dua terapi untuk hipertensi stadium 2, > 160/100 mm HG.

⁴Thiazide atau calcium channel blocker lebih efektif terapi awal pada orang yang lebih tua dan hitam.

⁵Jika dibutuhkan, tambahan calcium channel blocker daripada diuretik pada pasien lebih muda untuk menghindari efek samping metabolik dari diuretik.

⁶Alternatif untuk spironolactone termasuk eplerenone, amiloride, atau triamterene. Amati hiperkalemia, terutama jika menerima ACE inhibitor/ARB. Hindari potassium-sparing diuretik pada CKD lanjut. Jika lebih dari 3 obat dibutuhkan pada dosis maksimum, pertimbangkan rujuk spesialis.

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CKD, chronic kidney disease.

Tabel 11-12. Pilihan agen antihipertensi berdasarkan pertimbangan demografi.^{1,2}

	Hitam, Semua Usia	Semua, Usia < 55 tahun	Semua, Usia > 55 Tahun
Lini Pertama	CCB atau diuretik	ACE inhibitor atau ARB ³ atau CCB atau diuretik ⁴	CCB atau diuretik ⁵
Lini Kedua	ARB ³ atau ACE inhibitor ⁶ atau vasodilatasi beta-blocker ⁶	Vasodilatasi beta-blocker	ACE inhibitor atau ARB ³ atau vasodilatasi beta-blocker ⁷
Hipertensi Resisten	Aldosteron receptor blocker	Aldosteron receptor blocker	Aldosteron receptor blocker
Pilihan Tambahan	Alpha-agonist aksi sentral atau alpha-antagonist perifer ⁸	Alpha-agonist aksi sentral atau alpha-antagonist perifer ⁸	Alpha-agonist aksi sentral atau alpha-antagonist perifer ⁸

¹Indikasi dapat merubah pemilihan obat antihipertensi.

²Dimulai dengan dosis penuh untuk satu agen, atau terapi dosis kombinasi lebih rendah. Pada hipertensi stadium 2, pertimbangkan terapi awal dengan kombinasi terapi *fixed*.

³Wanita dengan usia melahirkan anak harus menghindari ACE inhibitor dan ARB atau tidak dilanjutkan segera setelah diagnosis kehamilan.

⁴Efek samping metabolik dari diuretik tiazide dan beta-blocker harus dipertimbangkan pada pasien yang lebih muda namun mungkin kurang penting pada pasien yang lebih tua.

⁵Untuk pasien dengan disfungsi ginjal signifikan, gunakan loop diuretik daripada tiazide

⁶Meskipun meningkatkan risiko angioedema dan batuk pada hitam, ACE inhibitor umumnya ditoleransi dengan baik dan bermanfaat.

⁷Ada keuntungan teoritis dari penggunaan vasodilatasi seperti beta-blockercarvedilol dan nebivolol.

⁸Alpha-antagonist dapat mempresipitasi atau mengeksaserbasi hipotensi ortostatik pada dewasa lebih tua.

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker.

Singkatnya, sebagai awal pengobatan, pasien harus diberitahu tentang efek samping yang umum dan perlunya kepatuhan yang rajin. Pada pasien dengan hipertensi ringan atau stadium 1 (kurang dari 160/90 mm Hg) yang diindikasikan dengan farmakoterapi, pengobatan harus dimulai dengan agen tunggal atau kombinasi dua obat dengan dosis rendah. Kunjungan tindak lanjut biasanya harus pada interval 4 hingga 6 minggu untuk memungkinkan efek pengobatan penuh dapat ditetapkan (terutama dengan diuretik) sebelum titrasi atau penyesuaian lebih lanjut. Jika, setelah titrasi ke dosis biasa, pasien telah menunjukkan respon yang terlihat tetapi tidak lengkap dan toleransi yang baik dari obat awal, obat lain harus ditambahkan. Lihat Tujuan Perawatan, di atas. Sebagai aturan praktis, penurunan

tekanan darah 10 mm Hg dapat diharapkan untuk setiap agen antihipertensi yang ditambahkan ke rejimen dan dititrasi ke dosis optimal. Pada mereka dengan hipertensi yang lebih parah (tahap 2), atau dengan komorbiditas (seperti diabetes) yang mungkin membuat mereka resisten terhadap pengobatan, inisiasi dengan terapi kombinasi disarankan dan tindak lanjut yang lebih sering diindikasikan.

Pasien yang patuh dengan pengobatan mereka dan yang tidak menanggapi rejimen kombinasi konvensional biasanya harus dievaluasi untuk hipertensi sekunder sebelum melanjutkan ke rejimen yang lebih kompleks.

Ketidakpatuhan obat

Kepatuhan terhadap pengobatan antihipertensi sangat buruk. Dalam satu studi Eropa kepatuhan pengobatan antihipertensi pasien, ada tingkat penghentian 40% pada 1 tahun setelah inisiasi. Hanya 39% pasien yang ditemukan meminum obatnya secara terus menerus selama periode 10 tahun. Perawatan kolaboratif, menggunakan dokter, apoteker, pekerja sosial, dan perawat untuk mendorong kepatuhan, memiliki efek

variabel dan sering agak sederhana pada kontrol tekanan darah. Kepatuhan ditingkatkan dengan pendidikan pasien dan dengan menggunakan pengukuran tekanan darah di rumah. Pemilihan obat antihipertensi sangatlah penting. Kepatuhan yang lebih baik telah dilaporkan untuk pasien yang obatnya dapat diminum sekali sehari atau sebagai pil kombinasi. Kepatuhan paling baik dengan ACE inhibitor dan ARB, dan lebih buruk dengan beta-blocker dan diuretik.

Pertimbangan Jenis Kelamin pada Hipertensi

Karena banyaknya perekrutan laki-laki ke dalam uji klinis skala besar, dampak gender pada evaluasi dan pengelolaan hipertensi masih belum pasti. Data terbatas yang ada menunjukkan hubungan yang lebih curam pada wanita antara tekanan darah sistolik 24 jam rawat jalan dan malam hari dan risiko kejadian kardiovaskular. Ada banyak efek spesifik gender pada mekanisme dan dampak organ akhir dari hipertensi. Pada orang dewasa yang lebih muda, pria lebih mungkin mengalami hipertensi daripada wanita, suatu hubungan yang terbalik di kemudian hari. Regresi hipertrofi ventrikel kiri sebagai respons terhadap

ACE inhibitor kurang menonjol pada wanita. Wanita lebih mungkin mengalami hipertensi sistolik terisolasi, mungkin karena mereka mengembangkan fungsi sistolik ventrikel kiri yang lebih aktif dan kekakuan pembuluh darah yang lebih besar daripada pria. Displasia fibromuskular pada arteri ginjal jauh lebih sering terjadi pada wanita daripada pria. Efek samping dari banyak obat antihipertensi lebih menonjol pada wanita daripada pria, termasuk batuk yang berhubungan dengan ACE inhibitor dan hiponatremia dan hipokalemia sebagai respons terhadap diuretik. Sebaliknya, thiazide dapat membantu menjaga kepadatan tulang. Edema dependen karena amlodipine lebih mungkin terjadi pada wanita, dan wanita lebih sensitif terhadap beta-blocker. Tidak ada data untuk mendukung target tekanan darah yang berbeda pada wanita, tetapi pertanyaan ini belum diperiksa dalam uji klinis khusus.

Pertimbangan Khusus dalam Perawatan Pasien Diabetik Hipertensi

Pasien hipertensi dengan diabetes berada pada risiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular. Data dari studi

ACCORD pasien diabetes menunjukkan bahwa sebagian besar manfaat penurunan tekanan darah terlihat dengan target sistolik kurang dari 140 mm Hg. Meskipun ada penurunan risiko stroke pada target sistolik di bawah 120/70 mm Hg, pengobatan dengan target yang lebih rendah ini dikaitkan dengan peningkatan risiko efek samping yang serius. Pedoman AS dan Kanada merekomendasikan tujuan tekanan darah kurang dari 130/80 mm Hg pada pasien diabetes. Karena efek menguntungkan dari ACE inhibitor pada nefropati diabetik, mereka harus menjadi bagian dari rejimen pengobatan awal. ARB atau mungkin inhibitor renin dapat diganti pada mereka yang tidak toleran terhadap ACE inhibitor. Sementara studi ONTARGET menunjukkan bahwa kombinasi ACE inhibitor dan ARB pada orang dengan aterosklerosis atau diabetes tipe 2 dengan kerusakan organ akhir tampaknya meminimalkan proteinuria, strategi ini sedikit meningkatkan risiko perkembangan dialisis dan kematian; dengan demikian, tidak dianjurkan. Kebanyakan pasien diabetes memerlukan kombinasi tiga sampai lima agen untuk mencapai target tekanan darah, biasanya termasuk

diuretik dan *calcium channel blocker* atau *beta-blocker*. Selain kontrol tekanan darah yang ketat, pengobatan penderita diabetes harus mencakup pengobatan agresif terhadap faktor risiko lainnya.

Pengobatan Hipertensi pada Penyakit Ginjal Kronis

Hipertensi terjadi pada 40% pasien dengan GFR 60-90 mL/menit, dan 75% pasien dengan GFR kurang dari 30 mL/menit. Tingkat perkembangan penyakit ginjal kronis secara nyata diperlambat oleh pengobatan hipertensi. Dalam uji coba SPRINT, pengurangan risiko kardiovaskular terkait dengan penurunan darah target tekanan juga diamati pada subkelompok dengan GFR kurang dari 60 mL/menit. Namun, efek target tekanan darah rendah pada perlambatan perkembangan penyakit ginjal kronis tampaknya terbatas pada mereka yang mengalami proteinuria. Dalam percobaan SPRINT, tujuan tekanan darah yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko cedera ginjal akut, tetapi ini umumnya reversibel dan tidak terkait dengan peningkatan biomarker untuk cedera iskemik. Kebanyakan ahli merekomendasikan target tekanan darah kurang dari

130/80 mm Hg pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, dengan pertimbangan penurunan yang lebih intensif jika terdapat proteinuria lebih dari 1 g per 24 jam. Obat-obatan yang mengganggu kaskade renin-angiotensin dapat memperlambat perkembangan penyakit ginjal dan lebih disukai untuk terapi awal, terutama pada mereka dengan albuminuria lebih dari 300 mg/g kreatinin. Transisi dari thiazide ke loop diuretik sering diperlukan untuk mengontrol ekspansi volume karena eGFR turun di bawah 30 mL/menit. ACE inhibitor tetap protektif dan aman pada penyakit ginjal yang berhubungan dengan proteinuria signifikan dan kreatinin serum setinggi 5 mg/dL (380 μ mol/L). Namun, penggunaan obat yang menghalangi kaskade RAAS pada pasien dengan penyakit ginjal kronis lanjut harus diawasi oleh ahli nefrologi. Fungsi ginjal dan elektrolit harus diukur 1 minggu setelah memulai pengobatan dan selanjutnya dipantau secara hati-hati pada pasien dengan penyakit ginjal. Peningkatan kreatinin 20-30% dapat diterima dan diharapkan; tanggapan yang lebih berlebihan menunjukkan kemungkinan stenosis arteri ginjal atau kontraksi volume. Meskipun tingkat tekanan darah yang lebih rendah

dikaitkan dengan penurunan akut GFR, hal ini tampaknya tidak berarti peningkatan risiko penyakit ginjal stadium akhir dalam jangka panjang. Persistensi dengan ACE inhibitor atau terapi ARB karena kadar kalium serum melebihi 5,5 mEq/L mungkin tidak diperlukan, karena obat antihipertensi lain bersifat renoprotektif selama tekanan darah tujuan dipertahankan. Namun, diuretik sering dapat membantu dalam mengendalikan hiperkalemia ringan, dan ada polimer penukar kation baru (seperti patiromer) yang menyerap kalium di usus dan lebih efektif dan ditoleransi lebih baik daripada natrium polistiren sulfonat.

Manajemen Hipertensi pada Orang Kulit Hitam

Bukti substansial menunjukkan bahwa orang kulit hitam tidak hanya lebih mungkin menjadi hipertensi dan lebih rentan terhadap komplikasi kardiovaskular dan ginjal hipertensi-mereka juga merespon secara berbeda terhadap banyak obat antihipertensi. Studi REGARDS menggambarkan perbedaan ini. Pada tekanan darah sistolik kurang dari 120 mm Hg, peserta kulit hitam dan putih antara 45 dan 64 tahun memiliki risiko stroke yang

sama. Untuk peningkatan 10 mm Hg tekanan darah sistolik, risiko stroke tiga kali lipat lebih tinggi pada peserta kulit hitam. Pada tingkat hipertensi tahap 1, rasio hazard untuk stroke pada kulit hitam dibandingkan dengan peserta kulit putih antara 45 dan 64 tahun adalah 2,35. Peningkatan kerentanan ini mungkin mencerminkan perbedaan genetik dalam penyebab hipertensi atau respons selanjutnya terhadapnya, perbedaan terjadinya kondisi komorbiditas seperti diabetes atau obesitas, atau faktor lingkungan seperti diet, aktivitas, stres, atau akses ke layanan perawatan kesehatan. Bagaimanapun, seperti pada semua orang dengan hipertensi, program pendidikan dan modifikasi gaya hidup yang beragam diperlukan. Pengenalan awal terapi kombinasi telah dianjurkan, tetapi tidak ada data uji klinis untuk mendukung tujuan tekanan darah yang lebih rendah dari biasanya pada orang kulit hitam. Karena tampaknya ACE inhibitor dan ARB—dengan tidak adanya diuretik bersamaan—kurang efektif pada orang kulit hitam daripada orang kulit putih, terapi awal umumnya harus diuretik atau diuretik dalam kombinasi dengan penghambat saluran kalsium. Namun, inhibitor RAAS menurunkan tekanan darah pada pasien

kulit hitam, merupakan tambahan yang berguna untuk diuretik dan *calcium channel blocker* yang direkomendasikan, dan harus digunakan pada pasien dengan hipertensi dan indikasi kuat seperti gagal jantung dan penyakit ginjal (terutama dengan adanya proteinuria) (Tabel 11-13). *Pasien kulit hitam memiliki peningkatan risiko angioedema dan batuk terkait ACE inhibitor, sehingga ARB akan menjadi pilihan yang lebih disukai.*

Tabel 11–13. Obat antihipertensi yang direkomendasikan.

Indikasi	Obat Antihipertensi					
	Diuretik	Beta-blocker	ACE inhibitor	ARB	Calcium channel blocker	Aldosteron antagonist
Gagal jantung	√	√	√	√		√
MI		√	√			√
Risiko penyakit koroner tinggi	√	√	√		√	
Diabetes	√	√	√	√	√	
Penyakit ginjal kronik			√	√		
Pencegahan stroke rekuren	√		√			

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; MI, myocardial infarction.

Mengobati Hipertensi pada Lansia

Beberapa penelitian pada orang di atas 60 tahun telah mengkonfirmasi bahwa terapi antihipertensi mencegah infark miokard fatal dan nonfatal dan mengurangi

kematian kardiovaskular secara keseluruhan. Studi HYVET menunjukkan bahwa tujuan tekanan darah akhir yang masuk akal adalah 150/80 mm Hg. Pedoman yang diperbarui menunjukkan bahwa tujuan tekanan darah umumnya tidak boleh dipengaruhi oleh usia saja. Sebuah analisis subkelompok eksplorasi studi SPRINT menemukan bahwa orang yang lebih tua dari usia 75 tahun menunjukkan manfaat pada target pengobatan sistolik 120 mm Hg. Yang penting, manfaat ini juga terbukti pada pasien yang diklasifikasikan sebagai lemah. Pendekatan yang lebih agresif ini, bagaimanapun, terkait dengan risiko jatuh yang lebih besar dan fungsi ginjal yang memburuk, menunjukkan bahwa pemantauan ketat diperlukan pada pasien lanjut usia yang diobati untuk menurunkan tekanan darah. Penting juga untuk dicatat kriteria eksklusi dari studi SPRINT, yang meliputi diabetes mellitus, stroke, dan hipotensi ortostatik.

Tujuan pengobatan tekanan darah harus bersifat individual pada orang yang sangat tua. Dalam studi SPRINT MIND, target tekanan darah sistolik yang lebih rendah dari 120 mm Hg dikaitkan dengan penurunan 15% dalam kejadian gangguan kognitif ringan dan

kemungkinan semua menyebabkan demensia dibandingkan dengan 140 mm Hg pada kelompok target. Berdasarkan data tersebut, kontrol agresif hipertensi pada individu berisiko tinggi akan memiliki dampak yang signifikan terhadap prevalensi demensia. Seperti dibahas di atas, penting untuk dicatat bahwa pengukuran tekanan darah dalam studi SPRINT dibuat oleh perangkat otomatis, yang diketahui membaca lebih rendah daripada pengukuran kantor konvensional.

Bagaimana memulai terapi antihipertensi pada pasien yang lebih tua—Obat yang sama digunakan pada pasien yang lebih tua tetapi dengan dosis 50% lebih rendah. Tekanan harus diturunkan lebih bertahap dengan sasaran tekanan darah sistolik menengah yang aman yaitu 160 mm Hg. Saat pengobatan dimulai, pasien yang lebih tua harus dipantau secara hati-hati untuk ortostasis, perubahan kognisi, dan gangguan elektrolit. Orang tua sangat rentan terhadap masalah yang terkait dengan polifarmasi, termasuk interaksi obat dan kesalahan dosis.

Tindak Lanjut Pasien yang Menerima Terapi Hipertensi

Setelah tekanan darah terkontrol dengan rejimen yang dapat ditoleransi dengan baik, kunjungan tindak lanjut dapat menjadi jarang dan pengujian laboratorium terbatas pada yang sesuai untuk pasien dan obat yang digunakan. Pemantauan tahunan lipid darah dianjurkan, dan elektrokardiogram dapat diulang pada interval 2 sampai 4 tahun tergantung pada apakah kelainan awal hadir dan adanya faktor risiko koroner. Pasien yang memiliki darah yang sangat baik kontrol tekanan selama beberapa tahun, terutama jika mereka telah kehilangan berat badan dan memulai modifikasi gaya hidup yang menguntungkan, dapat dipertimbangkan untuk percobaan pengurangan obat antihipertensi.

Boal AH et al. Monotherapy with major antihypertensive drug classes and risk of hospital admissions for mood disorders. *Hypertension*. 2016 Nov;68(5):1132–8. [PMID: 27733585]

Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacol Res*. 2017 Nov;125(Pt B):142–9. [PMID: 28870498]

Carnethon MR et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke

- Council. Cardiovascular health in African Americans: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):e393–423. [PMID: 29061565]
- Chang AR et al. Blood pressure goals in patients with chronic kidney disease: a review of evidence and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan 7;14(1):161–9. [PMID: 30455322]
- Gudsoorkar PS et al. Changing concepts in hypertension management. *J Hum Hypertens*. 2017 Dec;31(12):763–7. [PMID: 28748919]
- Supiano MA et al. New guidelines and SPRINT results: implications for geriatric hypertension. *Circulation*. 2019 Sep 17;140(12):976–8. [PMID: 31525101]
- Wenger NK et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1797–813. [PMID: 29673470]

HIPERTENSI RESISTEN

Hipertensi resisten didefinisikan sebagai kegagalan untuk mencapai kontrol tekanan darah pada pasien yang patuh pada dosis penuh dari rejimen tiga obat yang sesuai (termasuk diuretik). Kepatuhan adalah masalah utama: tingkat ketidakpatuhan sebagian atau seluruhnya mungkin mendekati 50% pada kelompok pasien ini; doxazosin, spironolactone, dan hydrochlorothiazide sangat tidak populer dalam satu studi Eropa Timur berdasarkan uji obat. Dalam pendekatan untuk resisten hipertensi, dokter

pertama-tama harus mengkonfirmasi kepatuhan dan mengesampingkan "hipertensi jas putih," idealnya menggunakan pengukuran tekanan darah rawat jalan atau berbasis rumah. Faktor-faktor yang memperburuk harus dipertimbangkan (seperti diuraikan di atas). Akhirnya, penyebab hipertensi resisten yang dapat diidentifikasi harus dicari (Tabel 11-14). Dokter harus memberikan perhatian khusus pada jenis diuretik yang digunakan dalam kaitannya dengan fungsi ginjal pasien. Aldosteron mungkin memainkan peran penting dalam hipertensi resisten dan penghambat reseptor aldosteron bisa sangat berguna. Jika tekanan darah tujuan tidak dapat dicapai setelah menyelesaikan langkah-langkah ini, konsultasi dengan spesialis hipertensi harus dipertimbangkan. Pendekatan berbasis prosedur untuk hipertensi resisten sedang dikembangkan, tetapi studi Symplicity HTN 3 gagal menunjukkan bahwa ablasi simpatis ginjal meningkatkan tekanan darah dibandingkan dengan kelompok kontrol yang dioperasikan palsu.

Tabel 11–14. Penyebab hipertensi resisten

Pengukuran tekanan darah yang tidak tepat

Ketidakpatuhan

Kelebihan volume dan toleransi semu

Asupan natrium berlebih

Retensi volume dari penyakit ginjal

Terapi diuretik yang tidak memadai

Akibat obat atau penyebab lainnya

Dosis yang tidak memadai

Kombinasi yang tidak tepat

Obat antiinflamasi nonsteroid; cyclooxygenase-2 inhibitor

Kokain, amfetamin, obat-obatan terlarang lainnya other

Simpatomimetik (dekongestan, anorektik) Kontrasepsi oral

Steroid adrenal

Siklosporin dan takrolimus

Eritropoietin

Licorice (termasuk beberapa tembakau kunyah)

Suplemen makanan dan obat-obatan yang dijual bebas (mis.,
ephedra, ma huang, jeruk pahit)

Kondisi terkait

Kegemukan

Asupan alkohol berlebih

Penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi (lihat Tabel 11–2)

Data from Chobanian AV et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560–72.

Wei FF et al. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. Nat Rev Nephrol. 2018 Jul;14(7):428–41. [PMID: 29700488]

HIPERTENSI URGENSI DAN EMERGENSI

Hipertensi emergensi telah menjadi kurang sering dalam beberapa tahun terakhir tetapi masih membutuhkan pengakuan yang cepat dan manajemen yang agresif tetapi

hati-hati. Spektrum presentasi mendesak ada, dan pendekatan terapi yang sesuai bervariasi.

Hipertensi urgensi adalah situasi di mana tekanan darah harus diturunkan dalam beberapa jam. Ini termasuk pasien dengan hipertensi berat asimtomatik (tekanan darah sistolik lebih besar dari 220 mm Hg atau tekanan diastolik lebih besar dari 125 mm Hg yang menetap setelah periode pengamatan) dan mereka dengan edema diskus optikus, komplikasi organ target progresif, dan hipertensi perioperatif berat. Peningkatan tekanan darah saja—tanpa adanya gejala kerusakan organ target baru atau progresif—jarang memerlukan terapi darurat. Terapi obat parenteral biasanya tidak diperlukan; pengurangan parsial tekanan darah dengan menghilangkan gejala adalah tujuannya. Agen oral yang efektif adalah klonidin, kaptopril, dan nifedipin lepas lambat.

Hipertensi emergensi membutuhkan penurunan tekanan darah yang substansial dalam waktu 1 jam untuk menghindari risiko morbiditas atau kematian yang serius. Meskipun tekanan darah biasanya sangat meningkat (tekanan diastolik lebih besar dari 130 mm Hg), korelasi antara tekanan dan kerusakan organ akhir seringkali

buruk. Adanya cedera organ multipel kritis yang menentukan keseriusan keadaan darurat dan pendekatan pengobatan. Keadaan darurat termasuk ensefalopati hipertensi (sakit kepala, iritabilitas, kebingungan, dan perubahan status mental karena kejang serebrovaskular), nefropati hipertensi (hematuria, proteinuria, dan cedera ginjal akut karena nekrosis arteriolar dan hiperplasia intima arteri interlobular), perdarahan intrakranial, aorta diseksi, preeklamsia-eklampsia, edema paru, angina tidak stabil, atau infark miokard. Ensefalopati atau nefropati yang menyertai retinopati hipertensi secara historis disebut **hipertensi maligna**, tetapi pendekatan terapeutiknya identik dengan yang digunakan pada hipertensi darurat lainnya.

Terapi parenteral diindikasikan pada sebagian besar keadaan hipertensi emergensi, terutama jika ada ensefalopati. Tujuan awal hipertensi emergensi adalah menurunkan tekanan tidak lebih dari 25% (dalam beberapa menit sampai 1 atau 2 jam) dan kemudian mencapai level 160/100 mm Hg dalam 2-6 jam. Penurunan tekanan yang berlebihan dapat memicu iskemia koroner, serebral, atau ginjal. Untuk menghindari

penurunan tersebut, penggunaan agen yang memiliki efek antihipertensi yang dapat diprediksi, tergantung dosis, sementara, dan progresif lebih disukai (Tabel 11-15). Dalam hal ini, penggunaan preparat nifedipin kerja cepat sublingual atau oral sebaiknya dihindari.

Tabel 11–15. Pengobatan hipertensi darurat tergantung pada situs utama kerusakan organ akhir. *Lihat Tabel 11-16 untuk dosis.*

Tipe Hipertensi Emergensi	Rekomendasi Obat Pilihan dan Kombinasi	Obat yang dihindari
Infark dan iskemia miokard	Nicardipine plus esmolol ¹ Nitroglycerin plus labetalol Nitroglycerin plus esmolol	Hydralazine, diazoxide, minoxidil, nitroprusside
Acute kidney injury	Fenoldopam Nicardipine Clevidipine	
Diseksi aorta	Esmolol plus nicardipine Esmolol plus clevidipine Labetalol Esmolol plus nitroprusside	Hydralazine, diazoxide, minoxidil
Edema pulmonal akut, disfungsi sistolik LV	Nicardipine plus nitroglycerin ² plus loop diuretik Clevidipine plus nitroglycerin ² plus loop diuretik	Hydralazine, diazoxide, beta-blocker
Edema pulmonal akut, disfungsi diastolik	Esmolol plus nitroglycerin dosis rendah plus loop diuretik Labetalol plus nitroglycerin dosis rendah plus loop diuretik	
Stroke iskemik (tekanan darah sistolik > 180-200 mm Hg)	Nicardipine Clevidipine Labetalol	Nitroprusside, methyldopa, clonidine, nitroglycerin
Perdarahan intraserebral (tekanan darah sistolik > 140-180 mm Hg)	Nicardipine Clevidipine Labetalol	Nitroprusside, methyldopa, clonidine, nitroglycerin

Hiperadrenergik, termasuk penggunaan kokain	Nicardipine plus benzodiazepine Clevidipine plus benzodiazepine Phentolamine Labetalol	Beta-blockers
Preeklampsia, eklampsia	Labetalol Nicardipine	Diuretik, ACE inhibitor

¹Hindari jika ada disfungsi sistolik LV

²Pilihan obat jika disfungsi sistolik berhubungan dengan iskemia
ACE, angiotensin-converting enzyme; LV, left ventricular.

Stroke iskemik akut sering dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah yang nyata, yang biasanya akan turun secara spontan. Dalam kasus seperti itu, antihipertensi hanya boleh digunakan jika tekanan darah sistolik melebihi 180-200 mm Hg, dan tekanan darah harus diturunkan dengan hati-hati sebesar 10-15% (Tabel 11-15). Jika trombolitik akan diberikan, tekanan darah harus dipertahankan kurang dari 185/110 mm Hg selama pengobatan dan selama 24 jam setelah pengobatan.

Pada perdarahan intraserebral, tujuannya adalah untuk meminimalkan perdarahan dengan mengurangi tekanan darah sistolik pada kebanyakan pasien menjadi 130-140 mm Hg dalam 6 jam pertama. Pada perdarahan subarachnoid akut, selama sumber perdarahan tetap tidak dikoreksi, kompromi harus dicapai antara mencegah perdarahan lebih lanjut dan mempertahankan perfusi serebral dalam menghadapi vasospasme serebral. Dalam

situasi ini, tujuan tekanan darah tergantung pada tekanan darah pasien yang biasa. Pada pasien yang sebelumnya normotensif, targetnya adalah tekanan darah sistolik dari 110-120 mm Hg; pada pasien hipertensi, tekanan darah harus dirawat hingga 20% di bawah tekanan dasar. Dalam pengobatan hipertensi emergensi yang diperumit oleh (atau dicetuskan oleh) cedera sistem saraf pusat, labetalol atau nicardipine adalah pilihan yang baik, karena obat tersebut tidak menimbulkan sedasi dan tampaknya tidak menyebabkan peningkatan signifikan pada aliran darah otak atau tekanan intrakranial. Pasien dengan perdarahan subarachnoid harus menerima nimodipine selama 3 minggu setelah presentasi untuk meminimalkan vasospasme serebral. *Dalam keadaan hipertensi emergensi yang timbul dari mekanisme katekolaminergik, seperti pheochromocytoma atau penggunaan kokain, beta-blocker dapat memperburuk hipertensi karena vasokonstriksi perifer yang tidak dilawan; nicardipine, clevidipine, atau phentolamine lebih disukai.* Labetalol berguna pada pasien ini jika detak jantung harus dikontrol. Tabel 11-15 memberikan pedoman untuk pemilihan agen antihipertensi berdasarkan lokasi

kerusakan organ akhir. ACE inhibitor secara khusus diindikasikan untuk krisis hipertensi dari skleroderma.

Manajemen Farmakologi

A. Agen Parenteral

Sodium nitroprusside bukan lagi pengobatan pilihan untuk masalah hipertensi akut; dalam kebanyakan situasi, kontrol tekanan darah yang tepat paling baik dicapai dengan menggunakan kombinasi nicardipine atau clevidipine plus labetalol atau esmolol. (Tabel 11-16 daftar obat, dosis, dan efek samping.)

Tabel 11–16. Obat untuk hipertensi darurat dan urgensi (dalam urutan preferensi).

Agen	Aksi	Dosis	Onset	Durasi	Efek samping	Keterangan
Hipertensi Emergensi						
Nicardipine (Cardene)	Calcium channel blocker	5mg/jam intravena; dapat dinaikkan 1-2,5mg/jam tiap 15 menit sampai 15mg/jam	1-5 mmit	3-6 jam	Hipotensi, takikardia, sakit kepala	Dapat mempresipitasi iskemik miokard
Clevidipine (Clevirex)	Calcium channel blocker	1-2mg/jam awal intravena; double rate tiap 90 detik sampai mendekati target, kemudian jumlah lebih kecil tiap 5-10 menit sampai maksimum 32mg/jam	2-4 menit	5-15 menit	Sakit kepala, mual, muntah	Emulsi lemak: kontraindikasi pada pasien dengan alergi kedelai atau telur
Labetalol (Trandate)	Beta-dan	20-40mg intravena tiap 10 menit sampai	5-10 menit	3-6 jam	Mual, hipotensi	Hindari pada

	alpha-blocker	300 mg; 2mg/menit infus			i, bronkospasme, bradikardia, blok jantung	disfungsi sistolik LV akut, asma. Dapat dilanjutkan oral.
Esmolol (Brevibloc)	Beta-blocker	Loading dose 500mcg/kg intravena selama 1 menit; maintenance 25-200 mcg/kg/menit	1-2 menit	10-30 menit	Bradikardia, mual	Hindari pada disfungsi sistolik LV akut, asma. Antihipertensi lemah.
Fenoldopam (Corlopam)	Dopamine receptor agonist	0,1-1,6 mcg/kg/menit intravena	4-5 menit	< 10 menit	Reflek takikardia, hipotensi, peningkatan tekanan intraokular	Dapat melindungi fungsi ginjal
Enalaprilat (Vasotec)	ACE inhibitor	1,25 mg intravena tiap 6 jam	15 menit	6 jam atau lebih	Hipotensi ekssesif	Kecanduan dengan diuretik; dapat dilanjutkan oral
Furosemide (Lasix)	Diuretik	10-80 mg oral atau intravena	15 menit	4 jam	Hipokalemia, hipotensi	Tambahan untuk vasodilator
Hydralazine (Apresoline)	Vasodilator	5-20 mg intravena; dapat diulang setelah 20 menit	10-30 menit	2-6 jam	Takikardia, sakit kepala, muntah, diare	Hindari pada penyakit arteri koroner, diseksi. Jarang digunakan kecuali kehamilan
Nitroglycerin	Vasodilator	0,25-5 mcg/kg/menit intravena	2-5 menit	3-5 menit	Sakit kepala, mual, hipotensi, bradikardia	Toleransi dapat berkembang. Penggunaan utama pada iskemik miokard.
Nitroprusside (Nitropress)	Vasodilator	0,25-10 mcg/kg/menit intravena	detik	3-5 menit	Semas, peningkatan tekanan	Tidak lagi sebagai agen lini pertama

					intrakranial, muntah, obstruksi usus; toksisitas thiocyanate dan cyanide, terutama dengan disfungsi ginjal dan hati; hipotensi. Coronary steal, penurunan aliran darah serebral, peningkatan tekanan intrakranial	
Hipertensi Urgensi						
Clonidine (Catapres)	Simpatolitik sentral	0,1-0,2 mg awal oral; kemudian 0,1 mg tiap jam hingga 0,8 mg oral	30-60 menit	6-8 jam	Sedasi	Rebound dapat terjadi
Captopril (Capoten)	ACE inhibitor	12,5-25 mg oral	15-30 menit	4-6 jam	Hipotensi ekksesif	
Nifedipine (Adalat, Procardia)	Calcium channel blocker	10 mg awal oral, dapat diulang setelah 30 menit	15 menit	2-6 jam	Hipotensi ekksesif, takikardia, sakit kepala, angina, infark miokard, stroke	Respon tidak bisa diprediksi

ACE, angiotensin-converting enzyme; CNS central nervous system; GI, gastrointestinal; LV, left ventricular.

1. Nikardipin—Nikardipin intravena adalah *calcium channel blocker* parenteral yang paling poten dan paling

lama bekerja. Sebagai vasodilator arteri utama, ia memiliki potensi untuk mencetuskan refleks takikardia, dan oleh karena itu obat ini tidak boleh digunakan tanpa penyekat beta pada pasien dengan penyakit arteri koroner.

2. Clevidipine—Clevidipine intravena adalah *calcium channel blocker* tipe-L dengan waktu paruh 1 menit, yang memfasilitasi kontrol cepat dan ketat dari hipertensi berat. Ini bekerja pada pembuluh darah resistensi arteri dan tanpa efek venodilatasi atau kardiodepresan.

3. Labetalol—Agen penghambat beta dan alfa gabungan ini adalah penghambat adrenergik yang paling ampuh untuk menurunkan tekanan darah secara cepat. Beta-blocker lainnya jauh kurang kuat. Penurunan tekanan darah yang berlebihan tidak biasa. Pengalaman dengan agen ini pada sindrom hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan telah menguntungkan.

4. Esmolol—Beta-blocker yang bekerja cepat ini hanya disetujui untuk pengobatan takikardia supraventrikular, tetapi sering digunakan untuk menurunkan tekanan darah.

Ini kurang kuat dibandingkan labetalol dan harus disediakan untuk pasien yang ada perhatian khusus tentang efek samping serius yang terkait dengan beta-blocker.

5. Fenoldopam—Fenoldopam adalah reseptor dopamin-1 (DA1) perifer agonis yang menyebabkan penurunan tergantung dosis pada tekanan arteri tanpa bukti toleransi, *rebound*, penarikan, atau penurunan fungsi ginjal. Dalam rentang dosis yang lebih tinggi, takikardia dapat terjadi. Obat ini bersifat natriuretik, yang dapat menyederhanakan manajemen volume pada cedera ginjal akut.

6. Enalaprilat—Ini adalah bentuk aktif dari enalapril inhibitor ACE oral. Onset kerja biasanya dalam waktu 15 menit, tetapi efek puncaknya dapat tertunda hingga 6 jam. Dengan demikian, enalaprilat digunakan terutama sebagai agen tambahan.

7. Diuretik—Diuretik loop intravena dapat sangat membantu bila pasien memiliki tanda-tanda gagal jantung atau retensi cairan, tetapi onset respons hipotensinya

lambat, menjadikannya sebagai tambahan daripada agen utama untuk hipertensi darurat. Dosis rendah harus digunakan pada awalnya (furosemide, 20 mg, atau bumetanide, 0,5 mg). Mereka memfasilitasi respon terhadap vasodilator, yang sering merangsang retensi cairan.

8. Hidralazin—Hidralazin dapat diberikan secara intravena atau intramuskular, tetapi efeknya kurang dapat diprediksi dibandingkan obat lain dalam kelompok ini. Ini menghasilkan takikardia refleks dan tidak boleh diberikan tanpa beta-blocker pada pasien dengan kemungkinan penyakit koroner atau diseksi aorta. Hydralazine digunakan terutama pada kehamilan dan pada anak-anak, tetapi bahkan dalam situasi ini, ini bukan obat lini pertama.

9. Nitrogliserin, intravena—Agen ini harus disediakan untuk pasien dengan sindrom iskemik koroner akut yang menyertai.

10. Natrium nitroprusid—Agen ini diberikan melalui infus intravena terkontrol yang dititrasi secara bertahap sampai efek yang diinginkan. Ini menurunkan tekanan darah dalam hitungan detik dengan dilatasi arteriol dan vena langsung. Pemantauan dengan jalur intra-arteri menghindari hipotensi. Nitroprusside—dalam kombinasi dengan beta-blocker—berguna pada pasien dengan diseksi aorta.

B. Agen Oral

Pasien dengan sindrom hipertensi akut yang kurang parah seringkali dapat diobati dengan terapi oral. Obat yang sesuai akan mengurangi tekanan darah selama beberapa jam. Pada mereka yang muncul sebagai konsekuensi dari ketidakpatuhan, biasanya cukup untuk mengembalikan rejimen oral pasien yang telah ditetapkan sebelumnya.

1. Clonidine—Clonidine, 0,2 mg per oral pada awalnya, diikuti dengan 0,1 mg setiap jam hingga total 0,8 mg, biasanya akan menurunkan tekanan darah selama beberapa jam. Sedasi sering terjadi, dan hipertensi rebound dapat terjadi jika obat dihentikan.

2. Captopril—Captopril, 12,5–25 mg per oral, juga akan menurunkan tekanan darah dalam 15–30 menit. Responnya bervariasi dan mungkin berlebihan. Captopril adalah obat pilihan dalam pengelolaan krisis hipertensi skleroderma.

3. Nifedipin—Efek kapsul nifedipin kerja cepat tidak dapat diprediksi dan mungkin berlebihan, menyebabkan hipotensi dan refleksi takikardia. Karena infark miokard dan stroke telah dilaporkan dalam pengaturan ini, penggunaan nifedipin sublingual tidak disarankan. Retard nifedipine, 20 mg per oral, tampaknya aman dan efektif.

C. Terapi Selanjutnya

Ketika tekanan darah telah dikendalikan, kombinasi agen antihipertensi oral dapat ditambahkan sebagai obat parenteral yang diturunkan selama 2-3 hari.

Cordonnier C et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018 Oct 6;392(10154):1257–68. [PMID: 30319113]

Ipek E et al. Hypertensive crisis: an update on clinical approach and management. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Jul;32(4):397–406. [PMID: 28306673]

Lawton MT et al. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):257–66. [PMID: 28723321]

Peixoto AJ. Acute severe hypertension. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1843–52. [PMID: 31693807]