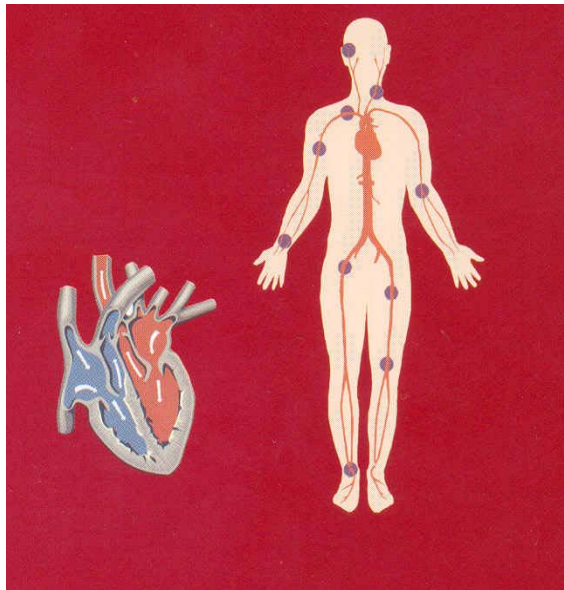




616.132
Ind
P

PHARMACEUTICAL CARE **UNTUK PENYAKIT HIPERTENSI**



**DIREKTORAT BINA FARMASI KOMUNITAS DAN KLINIK
DITJEN BINA KEFARMASIAN DAN ALAT KESEHATAN
DEPARTEMEN KESEHATAN**

2006

Pernyataan (Disclaimer)

Kami telah berusaha sebaik mungkin untuk menerbitkan buku saku *Pharmaceutical Care* Untuk Pasien Penyakit Hipertensi. Dengan pesatnya perkembangan ilmu pengetahuan dan adanya perbedaan pedoman di masing-masing daerah, adalah tanggungjawab pembaca sebagai seorang profesional untuk menginterpretasikan dan menerapkan pengetahuan dari buku saku ini dalam prakteknya sehari-hari.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, telah dapat diselesaikan penyusunan Buku Saku *Pharmaceutical Care* Untuk Penyakit Hipertensi.

Buku saku ini memuat uraian tentang pengenalan penyakit, epidemiologi, etiologi, klasifikasi hipertensi, akibat dari hipertensi, diagnosis, penatalaksanaan hipertensi serta peran dan tanggungjawab apoteker dalam *Pharmaceutical Care* (Asuhan Kefarmasian). Buku saku ini diharapkan akan memperbaiki dan meningkatkan kemampuan para apoteker, khususnya yang bekerja di farmasi komunitas dan farmasi rumah sakit.

Kami menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan buku saku ini. Saran serta kritik membangun tentu sangat kami harapkan untuk penyempurnaan dan perbaikan di masa mendatang.

Akhir kata, semoga buku ini dapat bermanfaat bagi apoteker dalam melaksanakan pelayanan kefarmasian untuk pasien penyakit hipertensi.

Jakarta, Desember 2006

Direktur Bina Farmasi Komunitas dan Klinik



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Abdul Muchid', is written over the right side of the official stamp.

Drs. Abdul Muchid, Apt
NIP. 140 088 411

KATA SAMBUTAN

Hipertensi merupakan “*silent killer*” (pembunuh diam-diam) yang secara luas dikenal sebagai penyakit kardiovaskular yang sangat umum. Dengan meningkatnya tekanan darah dan gaya hidup yang tidak seimbang dapat meningkatkan faktor risiko munculnya berbagai penyakit seperti arteri koroner, gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal. Salah satu studi menyatakan pasien yang menghentikan terapi anti hipertensi maka lima kali lebih besar kemungkinannya terkena stroke.

Diperlukan berbagai upaya untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi obat demi mencapai target tekanan darah yang diinginkan. Paling sedikit 50% pasien yang diresepkan obat antihipertensi tidak meminum obat sesuai yang direkomendasikan. Strategi yang paling efektif adalah dengan kombinasi strategi seperti edukasi, modifikasi sikap dan sistem yang mendukung.

Dalam membantu penatalaksanaan hipertensi tersebut, tentu saja diperlukan peran profesi kesehatan seperti dokter dan Apoteker. Apoteker dapat menjadi perantara antara pasien dan dokter dalam hal terapi farmakologi maupun terapi non farmakologi. Praktek *evidence-based medicine* untuk hipertensi termasuk memilih obat tertentu berdasarkan data menunjukkan penurunan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular atau kerusakan organ akibat hipertensi. Dengan membantu pasien memodifikasi pola hidupnya juga dapat membantu pasien mencapai tujuan terapi.

Dengan adanya buku saku “*Pharmaceutical Care* Untuk Penyakit Hipertensi” ini diharapkan apoteker dapat meningkatkan keterampilannya dalam rangka memberikan kontribusi dalam mencapai tujuan pengobatan pasien.

Akhir kata kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam penyusunan buku saku “*Pharmaceutical Care* Untuk Penyakit Hipertensi” ini diucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Jakarta, Desember 2006

Direktur Jenderal

Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan



Drs. Richard Panjaitan, Apt, SKM

NIP. 470034655

TIM PENYUSUN

1. DEPARTEMEN KESEHATAN

Drs. Abdul Muchid, Apt
Dra. Fatimah Umar, Apt, MM
Dra. Chusun, Apt, M.Kes
Drs. Masrul, Apt
Dra. Rida Wurjati, Apt, MKM
Dra. Nur Ratih Purnama, Apt, M.Si
Sri Bintang Lestari, S.Si, Apt
Fachriah Syamsuddin, S.Si, Apt
Dina Sintia Pamela S.Si, Apt
Dwi Retnohidayanti

2. PRAKTISI RUMAH SAKIT

Dra. L. Endang Budiarti, M.Clin.Pharm
Drs. Oriza Satifa, Apt, Sp.FRS
Dra. Maria Lesilolo, Apt
Dra. Widyati, M.Clin.Pharm
Dr. Santoso Karokaro, SpJP
Dr. Iman Firmansyah, SpPD

3. PERGURUAN TINGGI

Cecilia Brata, S.Si, Apt, M.Pharm
Dra. Dwi Pudjaningsih, Apt, M.Kes

4. PRAKTISI APOTEK

Dra. Leiza Bakhtiar, M.Pharm
Dra. Harlina Kisdarjono, Apt, MM

DAFTAR ISI

Pernyataan.....	i
Kata Pengantar.....	ii
Sambutan Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.....	iii
Tim Penyusun.....	v
Daftar Isi.....	vi
Daftar Singkatan dan Istilah	ix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Epidemiologi.....	2
1.3 Tujuan.....	2
BAB II PENGENALAN PENYAKIT	
2.1 Etiologi.....	3
2.2 Patofisiologi	4
2.3 Klasifikasi Tekanan Darah.....	6
2.4 Komplikasi Hipertensi.	7
2.5 Diagnosis.....	7
BAB III PELAYANAN	
3.1 Tujuan Terapi.....	10
3.2 Penatalaksanaan Hipertensi.....	11
BAB IV PERAN DAN TANGGUNG JAWAB APOTEKER DALAM PHARMACEUTICAL CARE	
4.1 Asesmen	44
4.2.Penyusunan Rencana Pelayanan Kefarmasian.....	45
4.3 Implementasi.....	47
4.4 Monitoring	47
4.5 Peran dan Peluang buat Apoteker	53
Daftar Pustaka	55
Lampiran Formulir Pelayanan Kefarmasian	59

Daftar Tabel

Tabel 1 Penyebab Hipertensi Yang Dapat Diidentifikasi.....	4
Tabel 2 Klasifikasi Tekanan Darah Untuk Dewasa Umur \geq menurut JNC.....	6
Tabel 3 Faktor – Faktor Risiko Kardiovaskular.....	8
Tabel 4 Modifikasi Gaya Hidup Untuk Mengontrol Hipertensi.....	13
Tabel 5 Obat – Obat Antihipertensi Yang Utama	17
Tabel 6 Pengobatan Hipertensi Kronis pada Kehamilan.....	29
Tabel 7 Memonitor Obat Antihipertensi Sesuai Kelasnya.....	49
Tabel 8 Efek Samping dan Kontra Indikasi Obat-Obat Antihipertensi.....	50
Tabel 9 Interaksi Antara Obat Antihipertensi dengan Obat lain.....	50

Daftar Gambar

Gambar 1 Mekanisme Patofisiologi dari Hipertensi..	5
Gambar 2 Algoritme Pengobatan Hipertensi Apabila Target Tekanan Darah yang Diinginkan Tidak Tercapai	11
Gambar3 Kombinasi Yang Memungkinkan dari Kelas yang Berbeda Untuk Obat Antihipertensi.....	15
Gambar 4 Indikasi Khusus Untuk Masing-Masing Kelas Obat.....	22
Gambar 5 Beberapa Langkah Yang Terlibat Dalam Progres dari Hipertensi ke Gagal Jantung Kongestif	23
Gambar 6 Sistem Renin Angiotensin dan Sistem Kallikrein dan Kinin.....	33

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

- **Angina:** nyeri dada
- **Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor:** obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi dengan mencegah tubuh membuat hormone angiotensin II – hormon ini menyebabkan pembuluh darah menyempit, yang dapat menaikkan tekanan darah. ACE inhibitor membiarkan pembuluh darah melebar dan membiarkan lebih banyak darah mengalir ke jantung, sehingga menurunkan tekanan darah. Obat-obat ini juga digunakan untuk mengobati gagal jantung kongestif, untuk melindungi ginjal pada pasien dengan diabetes, dan untuk mengobati pasien yang telah terkena serangan jantung. Dapat juga digunakan untuk membantu mencegah serangan jantung dan stroke pada pasien dengan resiko tinggi.
- **Beta-blocker (penyekat beta):** salah satu obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi, nyeri dada, dan detak jantung yang tidak teratur, dan membantu mencegah serangan jantung berikutnya. Penyekat beta bekerja dengan memblok efek adrenalin pada berbagai bagian tubuh. Bekerja pada jantung untuk meringankan stress sehingga jantung memerlukan lebih sedikit darah dan oksigen – meringankan kerja jantung sehingga menurunkan tekanan darah.
- **Calcium channel blocker = CCB (Antagonis kalsium):** obat penurun tekanan darah yang memperlambat pergerakan kalsium ke dalam sel jantung dan dinding arteri (pembuluh darah yang membawa darah dari jantung ke jaringan) – sehingga arteri menjadi relax dan menurunkan tekanan dan aliran darah di jantung.
- **Diet DASH: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet ---** berupa diet dari beberapa grup makanan, termasuk lebih banyak buah, sayuran, dan makanan yang mengandung biji-bijian.
- **Tekanan darah diastolik:** tekanan darah terendah terhadap pembuluh darah arteri sewaktu jantung istirahat diantara dua denyut.
- **Diuretik:** salah satu obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi --- diuretik bekerja pada ginjal untuk mengeluarkan kelebihan garam dari darah. Hal ini

menaikkan aliran urin dan keinginan untuk urinasi, sehingga menurunkan jumlah air dalam tubuh – membantu menurunkan tekanan darah.

- **Ekokardiogram:** tes untuk melihat aliran darah secara rinci pada bilik-bilik jantung
- **Elektrokardiogram (EKG atau ECG):** tes diagnostik yang mengukur aktivitas elektrik, kecepatan, dan ritme denyut jantung via elektroda yang dipasang di tangan, kaki, dan dada
- **Hipertensi esensial:** tekanan darah tinggi yang penyebab jelasnya tidak diketahui – kebanyakan (95 %) tekanan darah tinggi adalah hipertensi esensial
- **Serangan jantung:** kerusakan pada otot jantung akibat hilangnya aliran darah ke jantung.
- **Hipertensi:** tekanan darah tinggi
- **Hipertensi emergensi:** meningkatnya tekanan darah yang parah yang dapat mengarah kepada kerusakan organ, termasuk encephalopathy (kerusakan otak), serangan jantung, gagal jantung, stroke hemoragik (pendarahan ke otak), eklampsia (kondisi dimana ibu hamil mengalami retensi air, hipertensi, protein di urin, dan kejang) dan pendarahan arteri
- **Penyakit jantung iskemi:** kondisi yang disebabkan oleh berkurangnya aliran darah ke jantung --- penurunan ini biasanya akibat menyempitnya arteri koroner, yang menghambat aliran darah.
- **Gagal ginjal (penyakit ginjal tahap akhir):** kondisi dimana ginjal tidak dapat menyaring dan mengekskresi produk yang harus dibuang tubuh.
- **Kalium:** suatu elektrolit yang digunakan untuk membuat energi untuk semua otot, termasuk otot jantung.

- **Proteinuria:** adanya protein di urin – dapat menunjukkan adanya penyakit atau kerusakan ginjal.
- **Stroke:** terganggunya suplai darah ke otak, mengakibatkan kerusakan jaringan otak. Gangguan dapat disebabkan oleh gumpalan yang menghambat aliran darah, atau oleh pendarahan dalam otak dari pecahnya pembuluh darah.
- **Tekanan darah sistolik:** kekuatan tekanan darah tertinggi terhadap dinding arteri sewaktu jantung berkontraksi.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi dikenal secara luas sebagai penyakit kardiovaskular. Diperkirakan telah menyebabkan 4.5% dari beban penyakit secara global, dan prevalensinya hampir sama besar di negara berkembang maupun di negara maju.¹ Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama gangguan jantung. Selain mengakibatkan gagal jantung, hipertensi dapat berakibat terjadinya gagal ginjal maupun penyakit serebrovaskular. Penyakit ini bertanggung jawab terhadap tingginya biaya pengobatan dikarenakan alasan tingginya angka kunjungan ke dokter, perawatan di rumah sakit dan / atau penggunaan obat jangka panjang.

Pada kebanyakan kasus, hipertensi terdeteksi saat pemeriksaan fisik karena alasan penyakit tertentu, sehingga sering disebut sebagai “*silent killer*”. Tanpa disadari penderita mengalami komplikasi pada organ-organ vital seperti jantung, otak ataupun ginjal.

Gejala-gejala akibat hipertensi, seperti pusing, gangguan penglihatan, dan sakit kepala, seringkali terjadi pada saat hipertensi sudah lanjut disaat tekanan darah sudah mencapai angka tertentu yang bermakna.

Di Amerika, menurut *National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES III)*; paling sedikit 30% pasien hipertensi tidak menyadari kondisi mereka, dan hanya 31% pasien yang diobati mencapai target tekanan darah yang diinginkan dibawah 140/90 mmHg.³ Di Indonesia, dengan tingkat kesadaran akan kesehatan yang lebih rendah, jumlah pasien yang tidak menyadari bahwa dirinya menderita hipertensi dan yang tidak mematuhi minum obat kemungkinan lebih besar.

Healthy People 2010 for Hypertension menganjurkan perlunya pendekatan yang lebih komprehensif dan intensif guna mencapai pengontrolan tekanan darah secara optimal. Maka untuk mencapai tujuan tersebut, diperlukan partisipasi aktif para sejawat Apoteker yang melaksanakan praktek profesinya pada setiap tempat pelayanan kesehatan. Apoteker dapat bekerja sama dengan dokter dalam

memberikan edukasi ke pasien mengenai hipertensi, memonitor respons pasien melalui farmasi komunitas, adherence terhadap terapi obat dan non-obat, mendeteksi dan mengenali secara dini reaksi efek samping, dan mencegah dan/atau memecahkan masalah yang berkaitan dengan pemberian obat.

1.2.Epidemiologi

Di Amerika, diperkirakan 30% penduduknya (\pm 50 juta jiwa) menderita tekanan darah tinggi (\geq 140/90 mmHg); dengan persentase biaya kesehatan cukup besar setiap tahunnya.³ Menurut *National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES)*, insiden hipertensi pada orang dewasa di Amerika tahun 1999-2000 adalah sekitar 29-31%, yang berarti bahwa terdapat 58-65 juta orang menderita hipertensi, dan terjadi peningkatan 15 juta dari data NHNES III tahun 1988-1991. Tekanan darah tinggi merupakan salah satu penyakit degeneratif. Umumnya tekanan darah bertambah secara perlahan dengan bertambahnya umur. Risiko untuk menderita hipertensi pada populasi \geq 55 tahun yang tadinya tekanan darahnya normal adalah 90%.² Kebanyakan pasien mempunyai tekanan darah pre-hipertensi sebelum mereka didiagnosis dengan hipertensi, dan kebanyakan diagnosis hipertensi terjadi pada umur diantara dekade ketiga dan dekade kelima. Sampai dengan umur 55 tahun, laki-laki lebih banyak menderita hipertensi dibanding perempuan. Dari umur 55 s/d 74 tahun, sedikit lebih banyak perempuan dibanding laki-laki yang menderita hipertensi. Pada populasi lansia (umur \geq 60 tahun), prevalensi untuk hipertensi sebesar 65.4 %.³

1.3 Tujuan

Buku saku ini bertujuan memberi informasi praktis bagi Apoteker dalam rangka menunjang pengobatan komprehensif untuk hipertensi di Indonesia.

Sebagai acuan bagi apoteker dalam rangka menjalankan Asuhan Kefarmasian.

Tujuan khusus : meningkatkan kemampuan apoteker dalam membantu memecahkan masalah pengobatan hipertensi.

BAB II

PENGENALAN PENYAKIT

2.1. Etiologi

Hipertensi merupakan suatu penyakit dengan kondisi medis yang beragam. Pada kebanyakan pasien etiologi patofisiologi-nya tidak diketahui (essensial atau hipertensi primer). Hipertensi primer ini tidak dapat disembuhkan tetapi dapat di kontrol. Kelompok lain dari populasi dengan persentase rendah mempunyai penyebab yang khusus, dikenal sebagai hipertensi sekunder. Banyak penyebab hipertensi sekunder; endogen maupun eksogen. Bila penyebab hipertensi sekunder dapat diidentifikasi, hipertensi pada pasien-pasien ini dapat disembuhkan secara potensial.⁴

Hipertensi primer (essensial)

Lebih dari 90% pasien dengan hipertensi merupakan hipertensi essensial (hipertensi primer).² Literatur lain mengatakan, hipertensi essensial merupakan 95% dari seluruh kasus hipertensi.

Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi untuk terjadinya hipertensi ini telah diidentifikasi, namun belum satupun teori yang tegas menyatakan patogenesis hipertensi primer tersebut. Hipertensi sering turun temurun dalam suatu keluarga, hal ini setidaknya menunjukkan bahwa faktor genetik memegang peranan penting pada patogenesis hipertensi primer. Menurut data, bila ditemukan gambaran bentuk disregulasi tekanan darah yang monogenik dan poligenik mempunyai kecenderungan timbulnya hipertensi essensial. Banyak karakteristik genetik dari gen-gen ini yang mempengaruhi keseimbangan natrium, tetapi juga di dokumentasikan adanya mutasi-mutasi genetik yang merubah ekskresi kallikrein urine, pelepasan nitric oxide, ekskresi aldosteron, steroid adrenal, dan angiotensinogen.

Hipertensi sekunder

Kurang dari 10% penderita hipertensi merupakan sekunder dari penyakit komorbid atau obat-obat tertentu yang dapat meningkatkan tekanan darah (lihat tabel 1). Pada kebanyakan kasus, disfungsi renal akibat penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular adalah penyebab sekunder yang paling sering.⁵ Obat-obat

tertentu, baik secara langsung ataupun tidak, dapat menyebabkan hipertensi atau memperberat hipertensi dengan menaikkan tekanan darah. Obat-obat ini dapat dilihat pada tabel 1. Apabila penyebab sekunder dapat diidentifikasi, maka dengan menghentikan obat yang bersangkutan atau mengobati/mengoreksi kondisi komorbid yang menyertainya sudah merupakan tahap pertama dalam penanganan hipertensi sekunder.

Penyakit	Obat
<ul style="list-style-type: none"> • penyakit ginjal kronis • hiperaldosteronisme primer • penyakit renovaskular • sindroma <i>Cushing</i> • pheochromocytoma • koarktasi aorta • penyakit tiroid atau paratiroid 	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid, ACTH • Estrogen (biasanya pil KB dg kadar estrogen tinggi) • NSAID, cox-2 inhibitor • Fenilpropanolamine dan analog • Cyclosporin dan tacrolimus • Eritropoetin • Sibutramin • Antidepresan (terutama venlafaxine)

NSAID: non-steroid-anti-inflammatory-drug, ACTH: adrenokortikotropik hormon

Tabel 1. Penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi⁴

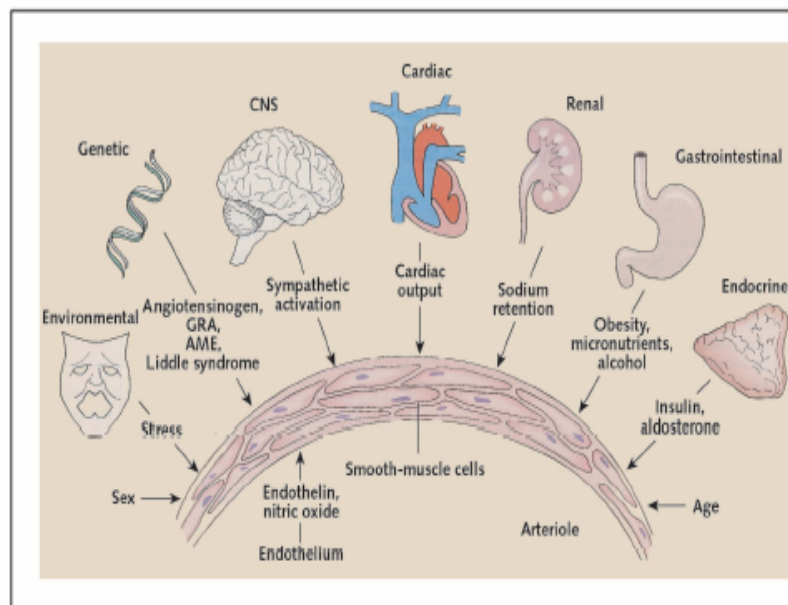
2.2. Patofisiologi

Tekanan darah arteri

Tekanan darah arteri adalah tekanan yang diukur pada dinding arteri dalam millimeter merkuri. Dua tekanan darah arteri yang biasanya diukur, tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD). TDS diperoleh selama kontraksi jantung dan TDD diperoleh setelah kontraksi sewaktu bilik jantung diisi. Banyak faktor yang mengontrol tekanan darah berkontribusi secara potensial dalam terbentuknya hipertensi; faktor-faktor tersebut adalah ⁶(lihat gambar 1):

- Meningkatnya aktifitas sistem saraf simpatik (tonus simpatis dan/atau variasi diurnal), mungkin berhubungan dengan meningkatnya respons terhadap stress psikososial dll
- Produksi berlebihan hormon yang menahan natrium dan vasokonstriktor

- Asupan natrium (garam) berlebihan
- Tidak cukupnya asupan kalium dan kalsium
- Meningkatnya sekresi renin sehingga mengakibatkan meningkatnya produksi angiotensin II dan aldosteron
- Defisiensi vasodilator seperti prostasiklin, nitrik oxida (NO), dan peptide natriuretik
- Perubahan dalam ekspresi sistem kallikrein-kinin yang mempengaruhi tonus vaskular dan penanganan garam oleh ginjal
- Abnormalitas tahanan pembuluh darah, termasuk gangguan pada pembuluh darah kecil di ginjal
- Diabetes mellitus
- Resistensi insulin
- Obesitas
- Meningkatnya aktivitas *vascular growth factors*
- Perubahan reseptor adrenergik yang mempengaruhi denyut jantung, karakteristik inotropik dari jantung, dan tonus vaskular
- Berubahnya transpor ion dalam sel



AME = apparent mineralocorticoid excess; CNS = central nervous system; GRA = glucocorticoid-remediable aldosteronism. Reproduced with permission from Crawford and DiMarco (2).

Gambar 1: Mekanisme patofisiologi dari hipertensi.

2.3. Klasifikasi tekanan darah

Klasifikasi tekanan darah oleh JNC 7 untuk pasien dewasa (umur ≥ 18 tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinis² (Tabel 2). Klasifikasi tekanan darah mencakup 4 kategori, dengan nilai normal pada tekanan darah sistolik (TDS) < 120 mm Hg dan tekanan darah diastolik (TDD) < 80 mm Hg. Prehipertensi tidak dianggap sebagai kategori penyakit tetapi mengidentifikasi pasien-pasien yang tekanan darahnya cenderung meningkat ke klasifikasi hipertensi dimasa yang akan datang. Ada dua tingkat (stage) hipertensi, dan semua pasien pada kategori ini harus diberi terapi obat.

Klasifikasi tekanan darah	Tek darah sistolik, mm Hg		Tek darah diastolic, mm Hg
Normal	<120	dan	<80
Prehipertensi	120-139	atau	80-89
Hipertensi stage 1	140-159	atau	90-99
Hipertensi stage 2	≥ 160	atau	≥ 100

Tabel 2 Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa umur ≥ 18 tahun menurut JNC 7.²

Krisis hipertensi merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai oleh tekanan darah yang sangat tinggi yang kemungkinan dapat menimbulkan atau telah terjadinya kelainan organ target. Biasanya ditandai oleh tekanan darah $>180/120$ mmHg; dikategorikan sebagai hipertensi emergensi atau hipertensi urgensi.⁸ Pada *hipertensi emergensi* tekanan darah meningkat ekstrim disertai dengan kerusakan organ target akut yang bersifat progresif, sehingga tekanan darah harus diturunkan segera (dalam hitungan menit – jam) untuk mencegah kerusakan organ target lebih lanjut. Contoh gangguan organ target akut: encephalopathy, pendarahan intrakranial, gagal ventrikel kiri akut disertai edema paru, *dissecting aortic aneurysm*, angina pectoris tidak stabil, dan eklampsia atau hipertensi berat selama kehamilan.

Hipertensi urgensi adalah tingginya tekanan darah tanpa disertai kerusakan organ target yang progresif. Tekanan darah diturunkan dengan obat antihipertensi oral ke nilai tekanan darah pada tingkat 1 dalam waktu beberapa jam s/d beberapa hari.

2.4. Komplikasi hipertensi

Tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama akan merusak endothel arteri dan mempercepat atherosklerosis. Komplikasi dari hipertensi termasuk rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Hipertensi adalah faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskular (stroke, *transient ischemic attack*), penyakit arteri koroner (infark miokard, angina), gagal ginjal, demencia, dan atrial fibrilasi. Bila penderita hipertensi memiliki faktor-faktor resiko kardiovaskular lain (tabel 3), maka akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas akibat gangguan kardiovaskularnya tersebut. Menurut Studi Framingham, pasien dengan hipertensi mempunyai peningkatan resiko yang bermakna untuk penyakit koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan gagal jantung.⁴

2.5. Diagnosis

Evaluasi hipertensi

Ada 3 tujuan evaluasi pasien dengan hipertensi:

1. Menilai gaya hidup dan identifikasi faktor-faktor resiko kardiovaskular atau penyakit penyerta yang mungkin dapat mempengaruhi prognosis sehingga dapat memberi petunjuk dalam pengobatan (Tabel 3)
2. Mencari penyebab tekanan darah tinggi
3. Menentukan ada tidaknya kerusakan organ target dan penyakit kardiovaskular

Data diperoleh melalui anamnesis mengenai keluhan pasien, riwayat penyakit dahulu dan penyakit keluarga, pemeriksaan fisik, tes laboratorium rutin, dan prosedur diagnostik lainnya.

Pemeriksaan fisik termasuk pengukuran tekanan darah yang benar, pemeriksaan funduskopi, perhitungan BMI (*body mass index*) yaitu berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan (meter kuadrat), auskultasi arteri karotis, abdominal, dan bruit arteri femoralis; palpasi pada kelenjar tiroid; pemeriksaan lengkap jantung dan paru-paru; pemeriksaan abdomen untuk melihat pembesaran ginjal, massa intra abdominal, dan pulsasi aorta yang abnormal; palpasi ekstremitas bawah untuk melihat adanya edema dan denyut nadi, serta penilaian neurologis.

Diagnosis

Hipertensi seringkali disebut sebagai “silent killer” karena pasien dengan hipertensi esensial biasanya tidak ada gejala (asimptomatik). Penemuan fisik yang utama adalah meningkatnya tekanan darah. Pengukuran rata-rata dua kali atau lebih dalam waktu dua kali kontrol ditentukan untuk mendiagnosis hipertensi. Tekanan darah ini digunakan untuk mendiagnosis dan mengklasifikasikan sesuai dengan tingkatnya (lihat tabel 2).

GEJALA KLINIS

Secara umum pasien dapat terlihat sehat atau beberapa diantaranya sudah mempunyai faktor resiko tambahan (lihat tabel 3), tetapi kebanyakan asimptomatik.

Faktor resiko mayor

- Hipertensi
- Merokok
- Obesitas (BMI ≥ 30)
- Immobilitas
- Dislipidemia
- Diabetes mellitus
- Mikroalbuminuria atau perkiraan GFR < 60 ml/min
- Umur (>55 tahun untuk laki-laki, >65 tahun untuk perempuan)
- Riwayat keluarga untuk penyakit kardiovaskular prematur (laki-laki < 55 tahun atau perempuan < 65 tahun)

Kerusakan organ target

- Jantung : Left ventricular hypertrophy
 - Angina atau sudah pernah infark miokard
 - Sudah pernah revaskularisasi koroner
 - Gagal jantung
- Otak : Stroke atau TIA
- Penyakit ginjal kronis
- Penyakit arteri perifer
- Retinopathy

BMI = Body Mass Index; GFR= glomerular Filtration Rate; TIA = transient ischemic attack

Tabel 3. Faktor-faktor resiko kardiovaskular²

Pemeriksaan laboratorium²

Pemeriksaan laboratorium rutin yang direkomendasikan sebelum memulai terapi antihipertensi adalah urinalysis, kadar gula darah dan hematokrit; kalium, kreatinin, dan kalsium serum; profil lemak (setelah puasa 9 – 12 jam) termasuk HDL, LDL, dan trigliserida, serta elektrokardiogram. Pemeriksaan opsional termasuk pengukuran ekskresi albumin urin atau rasio albumin / kreatinin. Pemeriksaan yang lebih ekstensif untuk mengidentifikasi penyebab hipertensi tidak diindikasikan kecuali apabila pengontrolan tekanan darah tidak tercapai.

Kerusakan organ target

Didapat melalui anamnesis mengenai riwayat penyakit atau penemuan diagnostik sebelumnya guna membedakan penyebab yang mungkin, apakah sudah ada kerusakan organ target sebelumnya atau disebabkan hipertensi. Anamnesis dan pemeriksaan fisik harus meliputi hal-hal seperti:

- Otak: stroke, TIA, dementia
- Mata: retinopati
- Jantung: hipertropi ventrikel kiri, angina atau pernah infark miokard, pernah revaskularisasi koroner
- Ginjal: penyakit ginjal kronis
- Penyakit arteri perifer

BAB III

PENATALAKSANAAN HIPERTENSI

3.1. Tujuan terapi.

Tujuan umum pengobatan hipertensi adalah :

- Penurunan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan hipertensi.²
Mortalitas dan morbiditas ini berhubungan dengan kerusakan organ target (misal: kejadian kardiovaskular atau serebrovaskular, gagal jantung, dan penyakit ginjal)
Mengurangi resiko merupakan tujuan utama terapi hipertensi, dan pilihan terapi obat dipengaruhi secara bermakna oleh bukti yang menunjukkan pengurangan resiko.

Target nilai tekanan darah yang di rekomendasikan dalam JNC VII.^{2,9}

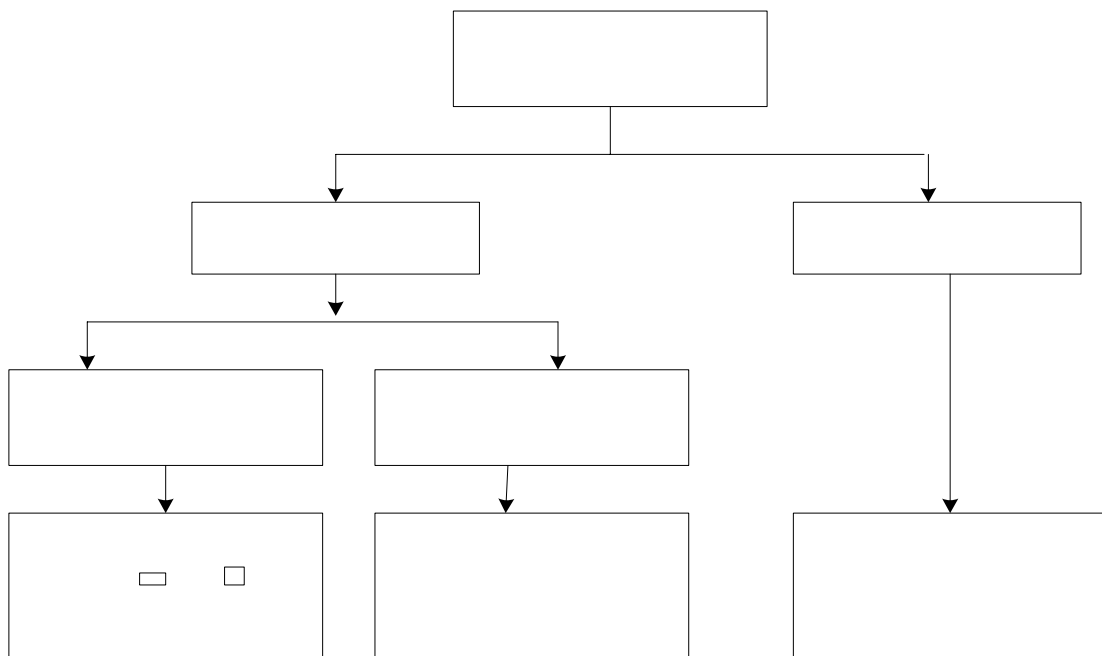
- Kebanyakan pasien < 140/90 mm Hg
- Pasien dengan diabetes < 130/80 mm Hg
- Pasien dengan penyakit ginjal kronis < 130/80 mm Hg

Pendekatan secara umum

Walaupun hipertensi merupakan salah satu kondisi medis yang umum dijumpai, tetapi kontrol tekanan darah masih buruk. Kebanyakan pasien dengan hipertensi tekanan darah diastoliknya sudah tercapai tetapi tekanan darah sistolik masih tinggi. Diperkirakan dari populasi pasien hipertensi yang diobati tetapi belum terkontrol, 76.9% mempunyai tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolic ≤ 90 mmHg.¹¹ Pada kebanyakan pasien, tekanan darah diastolik yang diinginkan akan tercapai apabila tekanan darah sistolik yang diinginkan sudah tercapai. Karena kenyataannya tekanan darah sistolik berkaitan dengan resiko kardiovaskular dibanding tekanan darah diastolik, maka tekanan darah sistolik harus digunakan sebagai petanda klinis utama untuk pengontrolan penyakit pada hipertensi.²

Modifikasi gaya hidup saja bisa dianggap cukup untuk pasien dengan prehipertensi, tetapi tidak cukup untuk pasien-pasien dengan hipertensi atau untuk

pasien-pasien dengan target tekanan darah $\leq 130/80$ mmHg (DM dan penyakit ginjal). Pemilihan obat tergantung berapa tingginya tekanan darah dan adanya indikasi khusus. Kebanyakan pasien dengan hipertensi tingkat 1 harus diobati pertama-tama dengan diuretik tiazid. Pada kebanyakan pasien dengan tekanan darah lebih tinggi (hipertensi tingkat 2), disarankan kombinasi terapi obat, dengan salah satunya diuretik tipe tiazid. Algoritme untuk pengobatan hipertensi dapat dilihat pada gambar 2. Terdapat enam indikasi khusus dimana kelas-kelas obat antihipertensi tertentu menunjukkan bukti keuntungan yang unik.



ACEI: angiotensin-converting-enzym-inhibitor
 ARB: Angiotensin Receptor Blocker
 CCB: Calcium Channel Blocker

Gambar 2: Algoritme Pengobatan Hipertensi Apabila Target Tekanan Darah Yang Diinginkan Tidak Tercapai (Jnc 7)

3.2. Penatalaksanaan Hipertensi

Penatalaksanaan hipertensi dapat dilakukan dengan:

1. Terapi nonfarmakologi
2. Terapi farmakologi

Tidak ada indikasi khusus

Pilih

1. Terapi nonfarmakologi

Menerapkan gaya hidup sehat bagi setiap orang sangat penting untuk mencegah tekanan darah tinggi dan merupakan bagian yang penting dalam penanganan hipertensi. Semua pasien dengan prehipertensi dan hipertensi harus melakukan perubahan gaya hidup. Perubahan yang sudah terlihat menurunkan tekanan darah dapat terlihat pada tabel 4 sesuai dengan rekomendasi dari JNC VII. Disamping menurunkan tekanan darah pada pasien-pasien dengan hipertensi, modifikasi gaya hidup juga dapat mengurangi berlanjutnya tekanan darah ke hipertensi pada pasien-pasien dengan tekanan darah prehipertensi.¹²

Modifikasi gaya hidup yang penting yang terlihat menurunkan tekanan darah adalah mengurangi berat badan untuk individu yang obes atau gemuk; mengadopsi pola makan DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) yang kaya akan kalium dan kalsium; diet rendah natrium; aktifitas fisik; dan mengkonsumsi alkohol sedikit saja. Pada sejumlah pasien dengan pengontrolan tekanan darah cukup baik dengan terapi satu obat antihipertensi; mengurangi garam dan berat badan dapat membebaskan pasien dari menggunakan obat.¹⁰

Program diet yang mudah diterima adalah yang didisain untuk menurunkan berat badan secara perlahan-lahan pada pasien yang gemuk dan obes disertai pembatasan pemasukan natrium dan alkohol. Untuk ini diperlukan pendidikan ke pasien, dan dorongan moril.

Fakta-fakta berikut dapat diberitahu kepada pasien supaya pasien mengerti rasionalitas intervensi diet:⁴

- a. Hipertensi 2 – 3 kali lebih sering pada orang gemuk dibanding orang dengan berat badan ideal
- b. Lebih dari 60 % pasien dengan hipertensi adalah gemuk (overweight)
- c. Penurunan berat badan, hanya dengan 10 pound (4.5 kg) dapat menurunkan tekanan darah secara bermakna pada orang gemuk
- d. Obesitas abdomen dikaitkan dengan sindroma metabolik, yang juga prekursor dari hipertensi dan sindroma resisten insulin yang dapat berlanjut ke DM tipe 2, dislipidemia, dan selanjutnya ke penyakit kardiovaskular.¹⁵
- e. Diet kaya dengan buah dan sayuran dan rendah lemak jenuh dapat menurunkan tekanan darah pada individu dengan hipertensi.¹⁶

- f. Walaupun ada pasien hipertensi yang tidak sensitif terhadap garam, kebanyakan pasien mengalami penurunan tekanan darah sistolik dengan pembatasan natrium.¹⁷

JNC VII menyarankan pola makan DASH yaitu diet yang kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak dengan kadar total lemak dan lemak jenuh berkurang. Natrium yang direkomendasikan < 2.4 g (100 mEq)/hari.

Aktifitas fisik dapat menurunkan tekanan darah. Olah raga aerobik secara teratur paling tidak 30 menit/hari beberapa hari per minggu ideal untuk kebanyakan pasien. Studi menunjukkan kalau olah raga aerobik, seperti jogging, berenang, jalan kaki, dan menggunakan sepeda, dapat menurunkan tekanan darah. Keuntungan ini dapat terjadi walaupun tanpa disertai penurunan berat badan. Pasien harus konsultasi dengan dokter untuk mengetahui jenis olah-raga mana yang terbaik terutama untuk pasien dengan kerusakan organ target.

Merokok merupakan faktor resiko utama independen untuk penyakit kardiovaskular. Pasien hipertensi yang merokok harus dikonseling berhubungan dengan resiko lain yang dapat diakibatkan oleh merokok.

Modifikasi	Rekomendasi	Kira-kira penurunan tekanan darah, range
Penurunan berat badan (BB)	Pelihara berat badan normal (BMI 18.5 – 24.9)	5-20 mmHg/10-kg penurunan BB ¹³
Adopsi pola makan DASH	Diet kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak	8-14 mm Hg ¹⁶
Diet rendah sodium	Mengurangi diet sodium, tidak lebih dari 100meq/L (2,4 g sodium atau 6 g sodium klorida)	2-8 mm Hg
Aktifitas fisik	Regular aktifitas fisik aerobik seperti jalan kaki 30 menit/hari, beberapa hari/minggu	4-9 mm Hg ¹⁸
Minum alkohol sedikit saja	Limit minum alkohol tidak lebih dari 2/hari (30 ml etanol [mis.720 ml beer, 300ml wine) untuk laki-laki dan 1/hari untuk perempuan	2-4 mm Hg
Singkatan: BMI, body mass index, BB, berat badan, DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension		
* Berhenti merokok, untuk mengurangi resiko kardiovaskular secara keseluruhan		

Tabel 4. Modifikasi Gaya Hidup untuk Mengontrol Hipertensi*

Terapi Farmakologi

Ada 9 kelas obat antihipertensi . Diuretik, penyekat beta, penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI), penghambat reseptor angiotensin (ARB), dan antagonis kalsium dianggap sebagai obat antihipertensi utama (tabel 5). Obat-obat ini baik sendiri atau dikombinasi, harus digunakan untuk mengobati mayoritas pasien dengan hipertensi karena bukti menunjukkan keuntungan dengan kelas obat ini. Beberapa dari kelas obat ini (misalnya diuretik dan antagonis kalsium) mempunyai subkelas dimana perbedaan yang bermakna dari studi terlihat dalam mekanisme kerja, penggunaan klinis atau efek samping. Penyekat alfa, agonis alfa 2 sentral, penghambat adrenergik, dan vasodilator digunakan sebagai obat alternatif pada pasien-pasien tertentu disamping obat utama.

Evidence-based medicine adalah pengobatan yang didasarkan atas bukti terbaik yang ada dalam mengambil keputusan saat memilih obat secara sadar, jelas, dan bijak terhadap masing-masing pasien dan/atau penyakit. Praktek evidence-based untuk hipertensi termasuk memilih obat tertentu berdasarkan data yang menunjukkan penurunan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular atau kerusakan target organ akibat hipertensi. Bukti ilmiah menunjukkan kalau sekadar menurunkan tekanan darah, tolerabilitas, dan biaya saja tidak dapat dipakai dalam seleksi obat hipertensi. Dengan mempertimbangkan faktor-faktor ini, obat-obat yang paling berguna adalah diuretik, penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI), penghambat reseptor angiotensin (ARB), penyekat beta, dan antagonis kalsium (CCB). Terapi obat berdasarkan rekomendasi dari JNC 7 akan dibahas dalam buku saku ini.

Mencapai Tekanan Darah pada masing-masing pasien

Kebanyakan pasien dengan hipertensi memerlukan dua atau lebih obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah yang diinginkan. Penambahan obat kedua dari kelas yang berbeda dimulai apabila pemakaian obat tunggal dengan dosis lazim gagal mencapai target tekanan darah. Apabila tekanan darah melebihi 20/10 mm Hg diatas target, dapat dipertimbangkan untuk memulai terapi dengan dua obat. Yang harus diperhatikan adalah resiko untuk hipotensi ortostatik, terutama pada pasien-pasien dengan diabetes, disfungsi autonomik, dan lansia.²

Terapi Kombinasi

Rasional kombinasi obat antihipertensi:

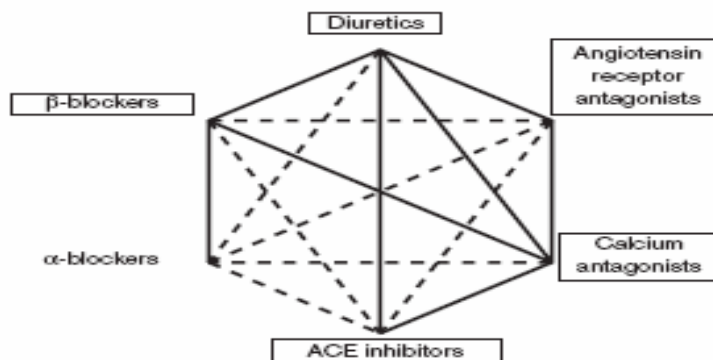
Ada 6 alasan mengapa pengobatan kombinasi pada hipertensi dianjurkan.⁴⁶

1. Mempunyai efek aditif
2. Mempunyai efek sinergisme
3. Mempunyai sifat saling mengisi
4. Penurunan efek samping masing-masing obat
5. Mempunyai cara kerja yang saling mengisi pada organ target tertentu
6. Adanya “*fixed dose combination*” akan meningkatkan kepatuhan pasien (adherence)

Fixed-dose combination yang paling efektif adalah sebagai berikut.⁴⁷

1. Penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI) dengan diuretik
2. Penyekat reseptor angiotensin II (ARB) dengan diuretik
3. Penyekat beta dengan diuretik
4. Diuretik dengan agen penahan kalium
5. Penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI) dengan antagonis kalsium
6. Agonis α -2 dengan diuretik
7. Penyekat α -1 dengan diuretik

Menurut European Society of Hypertension 2003, kombinasi dua obat untuk hipertensi ini dapat dilihat pada gambar 3 dimana kombinasi obat yang dihubungkan dengan garis tebal adalah kombinasi yang paling efektif.



Gambar 3. Kombinasi yang memungkinkan dari kelas yang berbeda untuk obat-obat antihipertensi

Terapi lini pertama untuk kebanyakan pasien

Petunjuk dari JNC 7 merekomendasikan diuretik tipe tiazid bila memungkinkan sebagai terapi lini pertama untuk kebanyakan pasien, baik sendiri atau dikombinasi dengan salah satu dari kelas lain (ACEI, ARB, penyekat beta, CCB).² Diuretik tipe thiazide sudah menjadi terapi utama antihipertensi pada kebanyakan trial. Pada trial ini, termasuk yang baru diterbitkan *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, diuretik tidak tertandingi dalam mencegah komplikasi kardiovaskular akibat hipertensi. Kecuali pada *the Second Australian National Blood Pressure Trial*; dimana dilaporkan hasil lebih baik dengan ACEI dibanding dengan diuretik pada laki-laki kulit putih. Diuretik meningkatkan efikasi antihipertensi dari banyak regimen obat, berguna dalam mengontrol tekanan darah, dan harganya lebih dapat dijangkau dibanding obat antihipertensi lainnya. Sayangnya disamping kenyataan ini, diuretik tetap kurang digunakan (*underused*).

Pada gambar 2 dapat dilihat algoritme pengobatan hipertensi. Rekomendasi ini terutama untuk pasien tanpa indikasi khusus dan berdasarkan bukti terbaik yang ada yang menunjukkan penurunan mortalitas dan morbiditas. Walaupun begitu, diuretik juga berguna pada pasien dengan indikasi tertentu, tetapi tidak selalu sebagai obat pilihan pertama.

Catatan:

Pada saat buku saku ini ditulis, bukti terakhir meragukan penggunaan penyekat beta secara rutin terutama atenolol, tanpa adanya indikasi khusus. Bukti terakhir menunjukkan kalau penyekat beta kurang efektif dari obat antihipertensi lain yang sebanding dalam menurunkan kejadian kardiovaskular yang major, terutama stroke.³⁴ Apakah JNC VII akan mengadakan perubahan dalam guideline penanganan hipertensi, sampai saat buku saku ini ditulis masih belum diketahui.

Tabel 5. Obat-Obat antihipertensi yang utama⁴

Kelas	Nama obat	Dosis lazim (mg/hari)	Freq. Pemberian	Komentar
Diuretik	Klortalidon	6.25-25	1	<p>Pemberian pagi hari untuk menghindari diuresis malam hari, sebagai antihipertensi golongan tiazid lebih efektif dari diuretik loop kecuali pada pasien dengan GFR rendah (\pm ClCr < 30 ml/min); gunakan dosis lazim untuk mencegah efek samping metabolik; hidroklorotiazid (HCT) dan klortalidon lebih disukai, dengan dosis efektif maksimum 25 mg/hari; klortalidon hampir 2 kali lebih kuat dibanding HCT; keuntungan tambahan untuk pasien osteoporosis; monitoring tambahan untuk pasien dengan sejarah pirai atau hiponatremia</p>
Tiazid	Hidroklorotiazid	12.5-50	1	
	Indapamide	1.25-2.5	1	
	Metolazone	0.5	1	
	Bumetanide	0.5-4	2	
Loop	Furosemide	20-80	2	
	Torseamide	5	1	
	Triamteren	50-100	1 atau	
Penahan kalium	Triamteren/HCT	37.5-75/ 25-50	2 1	

Kelas	Nama Obat	Dosis lazim mg/hari	Freq	Komentar
Antagonis Aldosteron	Eplerenone	50-100	1 atau 2	Pemberian pagi dan sore untuk mencegah diuresis malam hari; diuretic ringan biasanya di kombinasi dengan tiazid untuk meminimalkan hipokalemia; karena hipokalemia dengan diuretic tiazid dosis rendah tidak lazim, obat-obat ini biasanya dipakai untuk pasien-pasien yang mengalami diuretic-induced hipokalemia; hindari pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (\pm ClCr < 30ml/min); dapat menyebabkan hiperkalemia, terutama kombinasi dengan ACEI, ARB, atau suplemen kalium)
	Spironolakton	25-50	1	
	Spironolakton/HCT	25-50/25-50		
ACE inhibitor	Benazepril	10-40	1 atau 2	Dosis awal harus dikurangi 50% pada pasien yang sudah dapat diuretik, yang kekurangan cairan, atau sudah tua sekali karena resiko hipotensi; dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau pasien yang juga mendapat diuretik penahan kalium, antagonis aldosteron, atau ARB; dapat menyebabkan gagal ginjal pada pasien dengan renal arteri stenosis; jangan digunakan pada perempuan hamil atau pada pasien dengan sejarah angioedema
	Captopril	12.5-150	2 atau 3	
	Enalapril	5-40	1 atau 2	
	Fosinopril	10-40	1	
	Lisinoril	10-40	1	
	Moexipril	7.5-30	1 atau 2	
	Perindopril	4-16	1	
	Quinapril	10-80	1 atau 2	
	Ramipril	2.5-10	1 atau 2	
	Trandolaapril	1-4		
Tanapres				

Kelas	Nama Obat	Dosis lazim mg/hari	Freq	Komentar
--------------	------------------	----------------------------	-------------	-----------------

Penyekat reseptor angiotensin	Kandesartan	8-32	1 atau 2	Dosis awal harus dikurangi 50% pada pasien yang sudah dapat diuretik, yang kekurangan cairan, atau sudah tua sekali karena resiko hipotensi; dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau pasien yang juga mendapat diuretik penahan kalium, antagonis aldosteron, atau ACEI; dapat menyebabkan gagal ginjal pada pasien dengan renal arteri stenosis; tidak menyebabkan batuk kering seperti ACEI;; jangan digunakan pada perempuan hamil
	Eprosartan	600-800	1 atau 2	
	Irbesartan	150-300	1	
	Losartan	50-100	1 atau 2	
	Olmesartan	20-40	1	
	Telmisartan	20-80	1	
	Valsartan	80-320	1	
Penyekat beta	Kardioselektif			Pemberhentian tiba-tiba dapat menyebabkan <i>rebound hypertension</i> ; dosis rendah s/d sedang menghambat reseptor β_1 , pada dosis tinggi menstimulasi reseptor β_2 ; dapat menyebabkan eksaserbasi asma bila selektifitas hilang; keuntungan tambahan pada pasien dengan atrial tachyarrythmia atau preoperatif hipertensi
	Atenolol	25-100	1	
	Betaxolol	5-20	1	
	Bisoprolol	2.5-10	1	
	Metoprolol	50-200	1	
		50-200	1	
	Nonselektif			Pemberhentian tiba-tiba dapat menyebabkan rebound hypertension, menghambat reseptor β_1 dan β_2 pada semua dosis; dapat memperparah asma; ada keuntungan tambahan pada pasien dengan essensial tremor, migraine, tirotoksikosis
	Nadolol	40-120	1	
	Propranolol	160-480	2	
	Propranolol LA	80-320	1	
Timolol				
Sotalol				

Kelas	Nama Obat	Dosis lazim mg/hari	Freq/hari	Komentar
	Aktifitas simpatomimetik intrinsik			Pemberhentian tiba-tiba dapat menyebabkan <i>rebound hypertension</i> ; secara parsial merangsang reseptor β
	Acebutolol	200-800	2	sementara menyekat terhadap rangsangan tambahan; tidak ada keuntungan tambahan untuk obat-obat ini kecuali pada pasien-pasien dengan bradikardi, yang harus mendapat penyekat beta; kontraindikasi pada pasien pasca infark miokard, efek samping dan efek metabolik lebih sedikit, tetapi tidak kardioprotektif seperti penyekat beta yang lain.
	Carteolol	2.5-10	1	
	Pentobutolol	10-40	1	
	Pindolol	10-60	2	
	Campuran penyekat α dan β			
	Karvedilol	12.5-50	2	Pemberhentian tiba-tiba dapat menyebabkan <i>rebound hypertension</i> ; penambahan penyekat α mengakibatkan hipotensi ortostatik
	Labetolol	200-800	2	
Antagonis kalsium	Dihidropiridin			
	Amlodipin	2.5-10	1	Dihidropiridin yang bekerja cepat (long-acting) harus dihindari, terutama nifedipin dan nicardipin; dihidropiridin adalah vasodilator perifer yang kuat dari pada nondihidropiridin dan dapat menyebabkan pelepasan simpatetik refleks (takhikardia), pusing, sakit kepala, flushing, dan edema perifer; keuntungan tambahan pada sindroma Raynaud
	Felodipin	5-20	1	
	Isradipin	5-10	2	
	Isradipin SR	5-20	1	
	Lekarnidipin	60-120	2	
	Nicardipin SR	30-90	1	
	Nifedipin LA	10-40	1	
	Nisoldipin			

Kelas	Nama Obat	Dosis lazim mg/hari	Freq/hari	Komentar
	Non-dihidropiridin Diltiazem SR Verapamil SR	180-360	1 1	Produk lepas lambat lebih disukai untuk hipertensi; obat-obat ini menyekat <i>slow channels</i> di jantung dan menurunkan denyut jantung; dapat menyebabkan heart block; keuntungan tambahan untuk pasien dengan atrial takhikardia

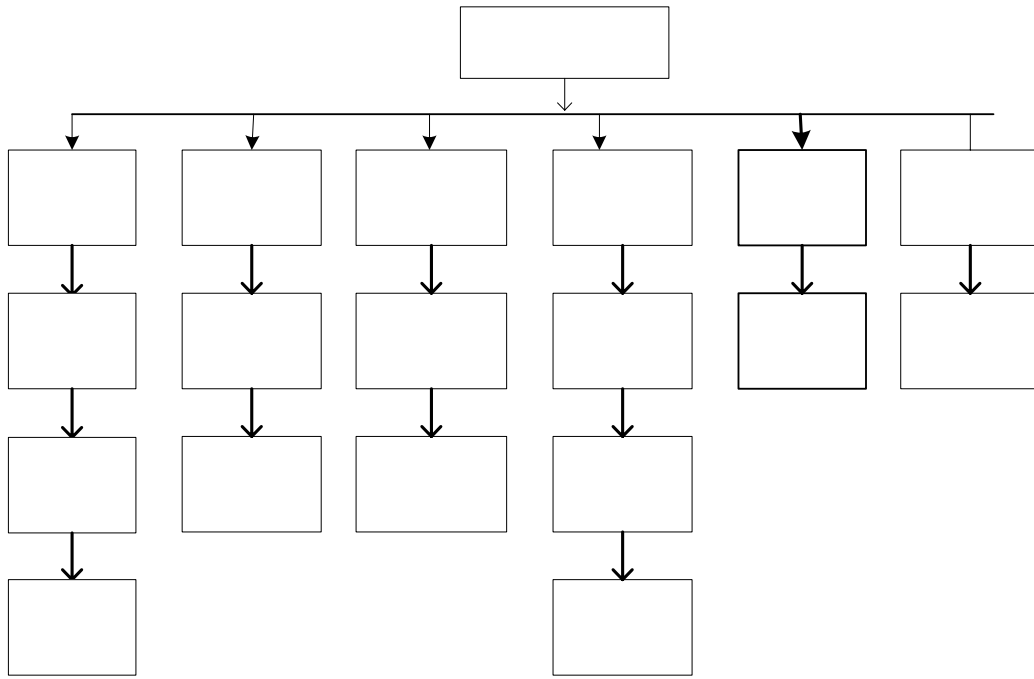
Obat-obat antihipertensi alternatif

Kelas	Nama Obat	Dosis lazim Mg/hari	Freq/hari	Komentar
Penyekat alfa-1	Doxazosin Prazosin Terazosin	1-8 2-20 1-20	1 2 atau 3 1 atau 2	Dosis pertama harus diberikan malam sebelum tidur; beritahu pasien untuk berdiri perlahan-lahan dari posisi duduk atau berbaring untuk meminimalkan resiko hipotensi ortostatik; keuntungan tambahan untuk laki-laki dengan BPH (benign prostatic hyperplasia)
Agonis sentral α -2	Klonidin Metildopa	01-0.8 250-1000	2 2	Pemberhentian tiba-tiba dapat menyebabkan rebound hypertension; paling efektif bila diberikan bersama diuretik untuk mengurangi retensi cairan.
Antagonis Adrenergik Perifer	Reserpin	0.05-0.25		Gunakan dengan diuretik untuk mengurangi retensi cairan
Vasodilator arteri langsung	Minoxidil Hidralazin	10-40 20-100	1 atau 2 2 atau 4	Gunakan dengan diuretic dan penyekat beta untuk mengurangi retensi cairan dan refleks takhikardi

Daftar obat fix combination (tidak perlu, bisa lihat sendiri di IIMS)

Indikasi Khusus (Compelling Indications)

JNC 7 mengidentifikasi 6 indikasi khusus. Indikasi khusus mewakili kondisi komorbid khusus dimana bukti dari trial klinis mendukung penggunaan kelas antihipertensi tertentu untuk mengobati baik indikasi khusus dan hipertensinya. Terapi obatnya dalam bentuk kombinasi dengan atau menggantikan diuretik (gambar 4).



Gambar 4. Indikasi khusus untuk masing-masing kelas obat

	Gagal Jantung	Pasca infark miokard	Resiko tinggi penyakit koroner
<p>Gagal Jantung</p> <p>Gagal jantung, dalam bentuk disfungsi ventrikular sistolik atau diastolik , terutama sebagai akibat dari hipertensi sistolik dan penyakit jantung iskemik. Lima kelas obat didaftarkan untuk indikasi khusus gagal jantung. Rekomendasi ini khususnya untuk gagal jantung sistolik dimana kelainan fisiologi utama adalah berkurangnya kontraktilitas jantung. Pada gambar 5 terlihat proses-proses yang terjadi akibat dari hipertensi sampai ke gagal jantung .³³ ACEI adalah pilihan obat utama berdasarkan hasil dari beberapa studi yang menunjukkan penurunan mortalitas dan morbiditas. Diuretik juga merupakan terapi lini pertama karena mengurangi edema dengan menyebabkan diuresis. ACEI harus dimulai dengan dosis rendah</p>	<p>Diuretik dan ACEI</p>	<p>Beta blocker dan ACEI</p>	<p>beta-blocker</p> <p>ACEI, CCB, Diuretik</p>
	Beta-blocker	Antagonis aldosteron	

pada pasien dengan gagal jantung, terutama pada pasien dengan eksaserbasi akut. Gagal jantung menginduksi suatu kondisi renin tinggi, sehingga memulai ACEI pada kondisi ini akan menyebabkan efek dosis pertama yang menonjol dan memungkinkan hipotensi ortostatik.

Terapi dengan penyekat beta digunakan untuk mengobati gagal jantung sistolik untuk pasien-pasien yang sudah mendapat standar terapi dengan ACEI dan furosemid. Studi menunjukkan penyekat beta menurunkan mortalitas dan morbiditas.¹⁹ Dosis penyekat beta haruslah tepat karena beresiko menginduksi eksaserbasi gagal jantung akut. Dosis awal harus sangat rendah, jauh dibawah dosis untuk mengobati darah tinggi, dan dititrasi secara perlahan-lahan ke dosis yang lebih tinggi.

ARB dapat digunakan sebagai terapi alternatif untuk pasien-pasien yang tidak dapat menoleransi ACEI. Untuk pasien dengan disfungsi ventrikular yang simptomatik atau dengan penyakit jantung tahap akhir, ACEI, penyekat beta, ARB, dan antagonis aldosteron direkomendasikan bersamaan dengan diuretik loop (furosemid).

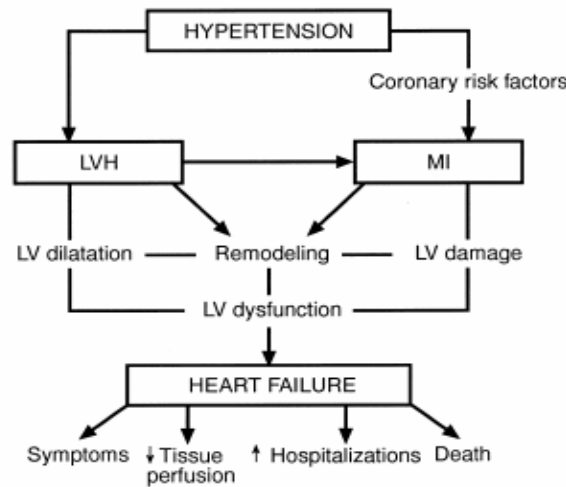


FIGURE 1. Schematic depiction of various steps responsible for progression from hypertension to congestive heart failure. LVH, left ventricular hypertrophy; MI, myocardial infarction; HF, chronic heart failure.

Gambar 5. Beberapa langkah yang terlibat dalam progres dari hipertensi ke gagal jantung kongestif^(sumber)

Pasca Infark Miokard

Hipertensi adalah faktor resiko yang kuat untuk infark miokard. Sekali pasien mengalami infark miokard, pengontrolan tekanan darah sangat penting sebagai pencegahan sekunder untuk mencegah kejadian kardiovaskular berikutnya. Guideline untuk pasca infark miokard oleh *American College of Cardiology/American Heart Association* merekomendasikan terapi dengan penyekat beta (agen yang tanpa aktifitas intrinsik simpatomimetik [ISA]) dan ACEI.^{19,20} Penyekat beta menurunkan stimulasi adrenergik jantung (*cardiac adrenergic stimulation*) dan pada trial klinis penyekat beta telah menunjukkan menurunkan resiko infark miokard berikutnya atau kematian jantung tiba-tiba (*sudden cardiac death*).²¹ ACE inhibitor memperbaiki *cardiac remodeling*, fungsi jantung dan menurunkan kejadian kardiovaskular setelah infark miokard.²²

Penyakit jantung iskemi

Penyakit jantung iskemi adalah bentuk kerusakan organ target paling umum yang paling sering akibat hipertensi. Bukti menunjukkan kalau terapi dengan penyekat beta menguntungkan pada pasien-pasien dengan penyakit jantung iskemi. Penyekat beta adalah terapi lini pertama pada angina stabil dan mempunyai kemampuan untuk menurunkan tekanan darah, memperbaiki konsumsi dan mengurangi kebutuhan oksigen miokard. Sebagai alternative antagonis kalsium kerja panjang dapat digunakan.²

Antagonis kalsium (terutama golongan nondihidropiridin diltiazem dan verapamil) dan penyekat beta menurunkan tekanan darah dan mengurangi kebutuhan oksigen jantung pada pasien dengan hipertensi dan resiko tinggi penyakit koroner. Terapi dengan CCB dihidropiridin dan atau penyekat beta dengan aktifitas simpatomimetik intrinsik dapat menyebabkan stimulasi jantung, oleh karena itu obat-obat ini tidak disukai, sebaiknya dihindari. Antagonis kalsium dihidropiridin dapat digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga.³

Penyakit Ginjal Kronis

Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan (parenkim) atau arteri renal. Pada pasien-pasien dengan penyakit ginjal kronis, yang didefinisikan sebagai: (1). fungsi ekskresi berkurang dengan perkiraan GFR <60 ml/min per 1.73m^2 (\pm setara dengan kreatinin >1.5 mg/dl)²³ atau (2). adanya albuminuria ($>300\text{mg/hari}$); tujuan terapeutiknya adalah untuk memperlambat deteriorasi fungsi ginjal dan mencegah penyakit kardiovaskular. Hipertensi terdeteksi pada mayoritas pasien dengan penyakit ginjal kronis dan pengontrolan tekanan darahnya harus agresif, sering dengan dua atau lebih obat untuk mencapai target tekanan darah $<130/80$ mmHg.¹³

ACEI dan ARB mempunyai efek melindungi ginjal (renoprotektif) dalam progres penyakit ginjal diabetes²⁴⁻²⁵ dan non-diabetes.²⁶ Salah satu dari kedua obat ini harus digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengontrol tekanan darah dan memelihara fungsi ginjal pada pasien-pasien dengan penyakit ginjal kronis. Naiknya serum kreatinin sebatas 35% diatas baseline dengan ACEI dan ARB dapat diterima dan bukan alasan untuk menghentikan pengobatan kecuali bila terjadi hiperkalemia.²⁷ Karena pasien-pasien dengan penyakit ginjal kronis memerlukan beberapa obat antihipertensi, diuretik dan kelas obat antihipertensi ke tiga diperlukan (penyekat beta atau antagonis kalsium). Diuretik tiazid dapat digunakan tetapi tidak seefektif diuretik loop bila klearans kreatinin <30 ml/min. Untuk penyakit ginjal lanjut (perkiraan GFR <30 ml/min per 1.73m^3 , setara dengan serum kreatinin 2.5–3.0mg/dl), dosis diuretik loop (furosemid) lebih tinggi, bila perlu dikombinasi dengan obat lain.

Penyakit Serebrovaskular

Resiko dan keuntungan menurunkan tekanan darah semasa stroke akut masih belum jelas; pengontrolan tekanan darah sampai kira-kira 160/100mmHg memadai sampai kondisi pasien stabil atau membaik. Kambuhnya stroke berkurang dengan penggunaan kombinasi ACEI dan diuretik tipe thiazide.²⁸

HIPERTENSI PADA POPULASI /SITUASI KHUSUS

Left Ventricular Hypertrophy (LVH)

LVH adalah faktor resiko independen yang meningkatkan resiko untuk penyakit kardiovaskular berikutnya. Regresi LVH dapat terjadi dengan pengontrolan tekanan darah yang agresif, termasuk mengurangi berat badan, membatasi garam, dan pengobatan dengan semua kelas obat antihipertensi kecuali dengan vasodilator langsung seperti minoxidil dan hidralazin.

Penyakit Arteri Perifer

Penyakit Arteri Perifer mempunyai resiko yang sama untuk penyakit jantung iskemi. Obat antihipertensi kelas yang manapun dapat digunakan pada kebanyakan pasien dengan penyakit arteri perifer kecuali penyekat beta. Faktor resiko yang lain harus ditangani secara agresif dan aspirin dianjurkan sudah harus digunakan.²

Hipertensi pada Lansia

Hipertensi terjadi pada lebih dari 2/3 individu >65 tahun. Populasi ini juga sering menunjukkan pengontrolan tekanan darahnya kurang. Terapi hipertensi pada lansia, termasuk pada lansia dengan *isolated systolic hypertension* sama dengan terapi hipertensi secara umum. Pada kebanyakan individu, dosis awal yang lebih rendah disarankan untuk menghindari simptom; bagaimanapun, dosis standar dan beberapa obat diperlukan pada kebanyakan individu untuk mencapai target tekanan darah.

Pasien-pasien yang beresiko untuk Hipotensi Ortostatik

Hipotensi ortostatik, yaitu berkurangnya tekanan darah yang bermakna bila melakukan perubahan posisi tubuh seperti berdiri dari posisi duduk, bangun dari posisi tidur dan sebagainya, dapat diikuti dengan pusing dan atau hilang kesadaran. Berkurangnya tekanan darah sistolik >20 mmHg atau tekanan darah diastolic >10 mmHg dari posisi berbaring ke posisi berdiri lebih sering dijumpai pada lansia dengan hipertensi sistolik, diabetes, dan yang menggunakan diuretik, venodilator (seperti golongan nitrat, α -blocker, dan obat-obat seperti sildenafil), dan beberapa obat-obat psikotropik. Tekanan darah pada pasien-pasien ini juga

harus dimonitor pada posisi tegak. Pada pasien-pasien dengan resiko ini, obat antihipertensi harus dimulai dengan dosis kecil, terutama diuretic dan ACEI

Dementia

Dementia dan gangguan kognitif terjadi lebih sering pada pasien dengan hipertensi. Dengan terapi antihipertensi yang efektif progres gangguan kognitif dapat berkurang.

Hipertensi pada perempuan

Obat kontraseptif oral dapat meningkatkan tekanan darah dan resiko hipertensi meningkat dengan lamanya penggunaan. Perempuan yang menggunakan obat oral kontraseptif harus memeriksa tekanan darah secara teratur. Timbulnya hipertensi adalah suatu alasan untuk mempertimbangkan penggunaan kontrasepsi lainnya. Sebaliknya, terapi pengganti hormon tidak menaikkan tekanan darah.

Wanita hamil dengan hipertensi harus dimonitor dengan hati-hati karena resiko ke ibu dan fetus akan meningkat. Metildopa, penyekat beta, dan vasodilator adalah obat-obat yang disukai demi keamanan fetus. ACEI dan ARB tidak boleh digunakan selama kehamilan karena berpotensi untuk cacat fetus dan harus dihindari pada perempuan yang diduga hamil atau berencana hamil. Preeklampsia timbul setelah minggu gestasi ke 20, ditandai dengan onset baru atau bertambah parahnya hipertensi, albuminuria, dan hiperurisemia, kadang-kadang dengan abnormalitas koagulasi. Pada beberapa pasien, preeklampsia dapat menjadi hipertensi urgensi atau emergensi dan mungkin harus dirawat di rumah sakit, di monitor secara intensif dan dengan menggunakan terapi antihipertensi parenteral dan terapi antikonvulsi.

Anak-anak dan Remaja

Pada anak-anak dan remaja, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah yang pada pengukuran berulang berada pada 95% bila disesuaikan dengan umur, tinggi dan kelamin (?). Bunyi ke 5 Korotkoff digunakan untuk menyatakan tekanan darah diastolic. Dokter harus waspada terhadap kemungkinan penyebab hipertensi pada anak-anak (misalnya penyakit ginjal, koarktasio aorta). Intervensi gaya hidup sangat direkomendasikan, dengan terapi farmakologi digunakan untuk tekanan darah yang lebih tinggi, atau bila response terhadap modifikasi gaya hidup tidak

mencukupi. Pemilihan obat antihipertensi sama untuk anak dan dewasa, tetapi dosis yang efektif untuk anak-anak sering lebih kecil dan harus disesuaikan secara hati-hati. ACEI dan ARB tidak boleh digunakan pada anak perempuan yang aktif secara seksual dan yang hamil. Untuk anak-anak dengan hipertensi tanpa komplikasi, tidak ada hambatan untuk melakukan aktifitas fisik, terutama karena olahraga jangka panjang dapat menurunkan tekanan darah.

Hipertensi pada kehamilan

Harus dibedakan antara preeklampsia dari hipertensi kronis, sementara, dan gestasional. Preeklampsia dapat berubah menjadi komplikasi yang dapat merenggut nyawa baik ibu dan fetusnya. Diagnosa preeklampsia berdasarkan munculnya hipertensi ($>140/90$ mmHg) setelah minggu ke 20 gestasi dengan proteinuria. Hipertensi kronis sudah ada sebelum minggu ke 20 gestasi. Masih kontroversi apakah menguntungkan mengobati meningkatnya tekanan darah pada pasien dengan hipertensi kronik kehamilan. Perempuan dengan hipertensi kronik sebelum kehamilan dapat menderita preeklampsia.

Pengobatan yang jelas untuk preeklampsia adalah melahirkan. Terminasi kehamilan jelas diindikasikan apabila eklampsia terjadi (preeklampsia + kejang). Bila tidak, penatalaksanaannya terdiri dari restriksi aktifitas, istirahat (bed rest), dan monitoring. Pembatasan garam atau tindakan lain yang menurunkan volume darah tidak boleh dilakukan. Obat antihipertensi digunakan sebelum induksi melahirkan bila tekanan darah diastolic >105 atau 110 mmHg, dengan target $95 - 105$ mmHg. Hidralazine intravena umumnya digunakan, dan intravena labetalol juga efektif. Nifedipine *short acting* juga digunakan tetapi tidak disetujui oleh FDA untuk hipertensi, karena efek samping terhadap fetus dan ibu (hipotensi dengan fetal distress) telah dilaporkan.

Banyak obat dapat digunakan untuk mengobati hipertensi kronis pada perempuan hamil (tabel 6). Metildopa adalah obat pilihan.² Data menunjukkan kalau aliran darah uteroplacenta dan hemodinamik fetus stabil dengan metildopa. Dan dianggap sangat aman berdasarkan data follow-up jangka panjang (7,5 tahun). Penyekat beta, labetalol, dan antagonis kalsium dapat digunakan sebagai alternative. ACE inhibitor dan ARB adalah absolute kontraindikasi.

Obat/Kelas	Komentar
Metildopa	Obat yang disukai berdasarkan data follow-up jangka panjang dan keamanan
Penyekat beta	Aman secara umum, tetapi cacat pertumbuhan dalam uterus (intrauterine growth retardation) telah dilaporkan
Labetalol	Lebih disukai dari metildopa karena efek samping lebih sedikit
Klonidin	Data yang tersedia terbatas
Antagonis kalsium	Data yang tersedia terbatas, tidak terlihat meningkatnya teratogenisitas dengan penggunaan
Diuretik	Bukan obat pilihan utama tetapi kemungkinan aman dengan dosis kecil
ACEI, ARB	Kontraindikasi; teratogenisitas major dilaporkan dengan penggunaannya (toksisitas ke fetus dan kematian)

Tabel 6. Pengobatan hipertensi kronis pada kehamilan

Hipertensi Urgensi dan Emergensi

Hipertensi urgensi idealnya ditangani dengan menyesuaikan terapi pemeliharaan dengan menambahkan obat antihipertensi yang baru dan/atau menaikkan dosis obat antihipertensi yang ada. Hal ini lebih disukai karena dapat menurunkan tekanan darah secara perlahan-lahan. Penurunan tekanan darah terlalu cepat ke nilai yang ideal tidak disarankan karena berpotensi resiko (kejadian serebrovaskular, infark miokard, dan gagal ginjal akut).

Kaptopril, klonidin, atau labetalol dapat diberikan, diikuti dengan pengamatan untuk beberapa jam untuk meyakinkan penurunan tekanan darah yang perlahan. Kaptopril 25 – 50 mg dengan interval 1 – 2 jam yang diberikan secara oral adalah obat pilihan. Onset kerjanya 15 – 30 menit, menurunnya tekanan darah yang drastis tidak mungkin terjadi bila respons hipotensi tidak terlihat dalam 30-60 menit. Untuk pasien yang mengalami rebound dengan penarikan klonidin, dosis 0.2 mg awal dapat diberikan, diikuti dengan 0.2 mg setiap jam sampai tekanan darah diastolic < 110 mmHg atau total 0.7 mg klonidin sudah diberikan. Nifedipin oral atau sublingual yang dilepas cepat (short acting) telah digunakan tetapi

berpotensi bahaya karena penurunan tekanan darah terlalu cepat. Telah dilaporkan kejadian infark miokard dan stroke.

Pertimbangan lain dalam Pemilihan obat Antihipertensi

Efek yang berpotensi menguntungkan

- Diuretik tipe thiazide berguna untuk memperlambat demineralisasi pada osteoporosis.
- β -blocker dapat berguna untuk pengobatan atrial takhikardia/fibrilasi, migraine, tirotoksikosis (jangka pendek), atau tremor esensial.
- Kalsium antagonis dapat berguna juga untuk pengobatan sindroma Raynaud dan aritmia tertentu
- α -blocker dapat berguna untuk gangguan prostat

Efek yang berpotensi tidak menguntungkan

- Diuretik tipe thiazide harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan diagnosa pirai atau yang mempunyai sejarah medis hiponatremia yang bermakna.
- Hindari penggunaan penyekat β pada pasien asma, *reactive airway disease*, atau *second or third degree heart block*
- ACEI dan ARB tidak boleh diberikan kepada perempuan punya rencana hamil dan kontraindikasi pada perempuan hamil. ACEI tidak boleh diberikan pada pasien dengan riwayat angioedema.
- Antagonis aldosteron dan diuretic penahan kalium dapat menyebabkan hiperkalemia, sehingga jangan diberikan kepada pasien dengan kalium serum >5.0 mEq/L (tanpa minum obat apa-apa)

Hipertensi yang resisten

Disebut hipertensi yang resisten apabila gagal mencapai tujuan tekanan darah pada pasien-pasien yang telah mematuhi minum obat dengan kira-kira 3 regimen obat termasuk diuretik. Apabila penyebab hipertensi tidak ditemukan, harus dicari secara seksama alasan-alasan mengapa tekanan darah yang diinginkan belum

tercapai (Tabel 7). Mengenai tipe diuretik mana yang akan digunakan dan dosisnya harus disesuaikan dengan fungsi ginjal pasien.

Pembahasan masing-masing kelas obat

Diuretik

Diuretik, terutama golongan tiazid, adalah obat lini pertama untuk kebanyakan pasien dengan hipertensi.² Bila terapi kombinasi diperlukan untuk mengontrol tekanan darah, diuretik salah satu obat yang direkomendasikan. Empat subkelas diuretik digunakan untuk mengobati hipertensi: tiazid, loop, agen penahan kalium, dan antagonis aldosteron. Diuretik penahan kalium adalah obat antihipertensi yang lemah bila digunakan sendiri tetapi memberikan efek aditif bila dikombinasi dengan golongan tiazid atau loop. Selanjutnya diuretik ini dapat menggantikan kalium dan magnesium yang hilang akibat pemakaian diuretik lain. Antagonis aldosteron (spironolakton) dapat dianggap lebih poten dengan mula kerja yang lambat (s/d 6 minggu untuk spironolakton). Tetapi, JNC 7 melihatnya sebagai kelas yang independen karena bukti mendukung indikasi khusus.

Pada pasien dengan fungsi ginjal cukup (\pm GFR > 30 ml/menit), tiazid paling efektif untuk menurunkan tekanan darah. Bila fungsi ginjal berkurang, diuretik yang lebih kuat diperlukan untuk mengatasi peningkatan retensi sodium dan air. Furosemid 2x/hari dapat digunakan. Jadwal minum diuretik harus pagi hari untuk yang 1x/hari, pagi dan sore untuk yang 2x/hari untuk meminimalkan diuresis pada malam hari. Dengan penggunaan secara kronis, diuretik tiazide, diuretik penahan kalium, dan antagonis aldosteron jarang menyebabkan diuresis yang nyata.

Perbedaan farmakokinetik yang penting dalam golongan tiazid adalah waktu paruh dan lama efek diuretiknya. Hubungan perbedaan ini secara klinis tidak diketahui karena waktu paruh dari kebanyakan obat antihipertensi tidak berhubungan dengan lama kerja hipotensinya. Lagi pula, diuretik dapat menurunkan tekanan darah terutama dengan mekanisme extrarenal.

Diuretik sangat efektif menurunkan tekanan darah bila dikombinasi dengan kebanyakan obat antihipertensif lain. Kebanyakan obat antihipertensi menimbulkan retensi natrium dan air; masalah ini diatasi dengan pemberian diuretik bersamaan.

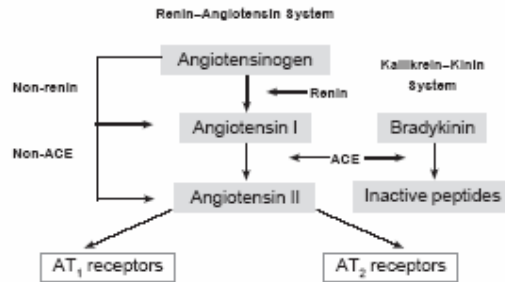
Efek samping diuretik tiazid termasuk hipokalemia, hipomagnesia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglisemia, hiperlipidemia, dan disfungsi seksual. Diuretik loop dapat menyebabkan efek samping yang sama, walau efek pada lemak serum dan glukosa tidak begitu bermakna, dan kadang-kadang dapat terjadi hipokalsemia. Studi jangka pendek menunjukkan kalau indapamide tidak mempengaruhi lemak atau glukosa atau disfungsi seksual. Semua efek samping diatas berhubungan dengan dosis. Kebanyakan efek samping ini teridentifikasi dengan pemberian tiazid dosis tinggi (misalnya HCT 100mg/hari). Guideline sekarang menyarankan dosis HCT atau klortalidone 12.5 – 25 mg/hari, dimana efek samping metabolik akan sangat berkurang.

Diuretik penahan kalium dapat menyebabkan hiperkalemia, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau diabetes dan pada pasien yang menerima ACEI, ARB, NSAID, atau suplemen kalium. Hiperkalemia sangat bermasalah terutama dengan eplerenone, antagonis aldosteron yang terbaru. Karena sangat selektif antagonis aldosteron, kemampuannya menyebabkan hiperkalemia melebihi diuretik penahan kalium lainnya, bahkan spironolakton. Eplerenone dikontraindikasikan untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau diabetes tipe 2 dengan proteinuria. Kalau spironolakton menyebabkan gynecomastia pada ± 10% pasien, dengan eplerenon gynecomastia jarang terjadi.

Penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI),

ACEI dianggap sebagai terapi lini kedua setelah diuretik pada kebanyakan pasien dengan hipertensi. Studi ALLHAT menunjukkan kejadian gagal jantung dan stroke lebih sedikit dengan klortalidon dibanding dengan lisinopril. Perbedaan untuk stroke konsisten dengan hasil trial lainnya, *the Captopril Prevention Project (CAPP)*. Pada studi dengan lansia, ACEI sama efektifnya dengan diuretik dan penyekat beta, dan pada studi yang lain ACEI malah lebih efektif. Lagi pula, ACEI mempunyai peranan lain pada pasien dengan hipertensi plus kondisi lainnya. Kebanyakan klinisi setuju bila ACEI bukan merupakan terapi lini pertama pada kebanyakan pasien hipertensi, tetapi sangat mendekati diuretik. ACEI menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, dimana angiotensin II adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang sekresi aldosteron (lihat gambar 6).³⁶

Figure 1. The renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems (AT₁ = angiotensin type 1, AT₂ = angiotensin type 2). Adapted from reference 1, with permission.



Gambar 6. Sistem renin-angiotensin dan system kallikrein-kinin

ACEI juga memblokir degradasi bradikinin dan merangsang sintesis zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk prostaglandin E₂ dan prostasiklin. Peningkatan bradikinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACEI, tetapi juga bertanggung jawab terhadap efek samping batuk kering yang sering dijumpai pada penggunaan ACEI. ACEI secara efektif mencegah dan meregresi hipertrofi ventrikel kiri dengan mengurangi perangsangan langsung oleh angiotensin II pada sel miokardial.

JNC 7 mencantumkan 6 indikasi khusus dari ACEI, menunjukkan banyak kegunaan yang berdasarkan bukti (*evidence-based*) dari kelas obat ini (lihat gambar 3). Beberapa studi menunjukkan kalau ACEI mungkin lebih efektif dalam menurunkan resiko kardiovaskular dari pada obat antihipertensi lainnya. Pada DM tipe 2, dua studi menunjukkan kalau ACEI superior daripada CCB.⁴⁰ Tetapi pada UKPDS, captopril ekuivalen dengan atenolol dalam mencegah kejadian kardiovaskular pada pasien dengan DM tipe 2.⁴¹ ACEI menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan gagal jantung⁴² dan memperlambat progres penyakit ginjal kronis.⁴³ Golongan ACEI harus digunakan sebagai pengobatan lini pertama dalam terapi pada pasien-pasien ini, kecuali terdapat kontraindikasi absolut. Selain terapi dengan penyekat beta, bukti menunjukkan kalau ACEI lebih jauh menurunkan resiko kardiovaskular pada angina stabil kronis (EUROPA) dan pada pasien-pasien pasca infark miokard (HOPE). Akhirnya, data dari

PROGRESS menunjukkan berkurangnya resiko stroke yang kedua kali dengan kombinasi ACEI dan diuretik tiazid.

Kebanyakan ACEI dapat diberikan 1 kali/hari kecuali kaptopril, waktu paruhnya pendek, biasanya dua sampai tiga kali/hari. Kaptopril, enalapril, dan lisinopril diekskresi lewat urin, jadi penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan penyakit ginjal kronis yang parah. Penyerapan kaptopril berkurang 30 – 40 % bila diberikan bersama makanan.

ACEI dapat di toleransi dengan baik oleh kebanyakan pasien tetapi tetap mempunyai efek samping. ACEI mengurangi aldosteron dan dapat menaikkan konsentrasi kalium serum. Biasanya kenaikannya sedikit, tetapi hiperkalemia dapat terjadi. Terlihat terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, atau diabetes melitus dan pada pasien yang juga mendapat ARB, NSAID, suplemen kalium, atau diuretik penahan kalium. Monitoring serum kalium dan kreatinin dalam waktu 4 minggu dari awal pemberian atau setelah menaikkan dosis ACEI sering dapat mengidentifikasi kelainan ini sebelum dapat terjadi komplikasi yang serius.

Angioedema adalah komplikasi yang serius dari terapi dengan ACEI. Sering ditemui pada African-American dan perokok. Gejala berupa bengkak pada bibir dan lidah dan kemungkinan susah bernafas. Hentikan pemberian ACEI untuk semua pasien dengan angioedema, tetapi edema laring dan gejala pulmonal kadang-kadang terjadi dan memerlukan terapi dengan epinefrin, kortikosteroid, antihistamin, dan/atau intubasi emergensi untuk membantu respirasi.

Batuk kering yang persisten terlihat pada 20% pasien; dapat dijelaskan secara farmakologi karena ACEI menghambat penguraian dari bradikinin. Batuk yang disebabkan tidak menimbulkan penyakit tetapi sangat mengganggu ke pasien. Bila ACEI diindikasikan untuk indikasi khusus gagal jantung, diabetes, atau penyakit ginjal kronis; pada pasien-pasien dengan batuk kering, ACEI diganti dengan ARB. ACEI merupakan kontraindikasi absolut untuk perempuan hamil dan pasien dengan riwayat angioedema.

ACEI harus dimulai dengan dosis rendah terutama pada pasien dengan depleksi natrium dan volume, eksaserbasi gagal jantung, lansia, dan yang juga mendapat

vasodilator dan diuretik karena hipotensi akut dapat terjadi. Penting untuk memulai dengan ½ dosis normal untuk pasien-pasien diatas dan dosis dinaikkan pelan-pelan.

Penyekat reseptor angiotensin II (ARB)

Angiotensinogen II dihasilkan dengan melibatkan dua jalur enzim: RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System) yang melibatkan ACE, dan jalan alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymase (lihat gambar 5).³⁶ ACEI hanya menghambat efek angiotensinogen yang dihasilkan melalui RAAS, dimana ARB menghambat angiotensinogen II dari semua jalan. Oleh karena perbedaan ini, ACEI hanya menghambat sebagian dari efek angiotensinogen II. ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensinogen II yang sudah diketahui pada manusia: vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik dan konstriksi arteriol efferen dari glomerulus. ARB tidak memblok reseptor angiotensinogen tipe 2 (AT2). Jadi efek yang menguntungkan dari stimulasi AT2 (seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel) tetap utuh dengan penggunaan ARB.

Studi menunjukkan kalau ARB mengurangi berlanjutnya kerusakan organ target jangka panjang pada pasien-pasien dengan hipertensi dan indikasi khusus lainnya. Tujuh ARB telah di pasarkan untuk mengobati hipertensi; semua obat ini efektif menurunkan tekanan darah. ARB mempunyai kurva dosis-respon yang datar, berarti menaikkan dosis diatas dosis rendah atau sedang tidak akan menurunkan tekanan darah yang drastis. Penambahan diuretik dosis rendah akan meningkatkan efikasi antihipertensi dari ARB. Seperti ACEI, kebanyakan ARB mempunyai waktu paruh cukup panjang untuk pemberian 1 x/hari. Tetapi kandesartan, eprosartan, dan losartan mempunyai waktu paruh paling pendek dan diperlukan dosis pemberian 2x/hari agar efektif menurunkan tekanan darah.

ARB mempunyai efek samping paling rendah dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. Karena tidak mempengaruhi bradikinin, ARB tidak menyebabkan batuk kering seperti ACEI. Sama halnya dengan ACEI, ARB dapat menyebabkan insufisiensi ginjal, hiperkalemi, dan hipotensi ortostatik. Hal-hal

yang harus diperhatikan lainnya sama dengan pada penggunaan ACEI. Kejadian batuk sangat jarang, demikian juga angiedema; tetapi cross-reactivity telah dilaporkan. ARB tidak boleh digunakan pada perempuan hamil.

Penyekat Beta^{4,20,41,42}

Penyekat beta telah digunakan pada banyak studi besar untuk hipertensi. Sebelumnya penyekat beta disarankan sebagai obat lini pertama bersama diuretik. Tetapi, pada kebanyakan trial ini, diuretik adalah obat utamanya, dan penyekat beta ditambahkan untuk menurunkan tekanan darah. Beberapa studi telah menunjukkan berkurangnya resiko kardiovaskular apabila penyekat beta digunakan pasca infark miokard, pada sindroma koroner akut, atau pada angina stabil kronis. Walaupun pernah dikontraindikasikan pada penyakit gagal jantung, banyak studi telah menunjukkan kalau karvedilol dan metoprolol suksinat menurunkan mortalitas pada pasien dengan gagal jantung sistolik yang sedang diobati dengan diuretik dan ACEI. Atenolol digunakan pada DM tipe 2 pada studi UKPDS dan menunjukkan efek yang sebanding, walaupun tidak lebih baik dalam menurunkan resiko kardiovaskular dibandingkan dengan captopril.

Ada perbedaan farmakodinamik dan farmakokinetik diantara penyekat beta yang ada, tetapi menurunkan tekanan darah hampir sama. Ada tiga karakteristik farmakodinamik dari penyekat beta yang membedakan golongan ini yaitu efek:

- Kardioselektif (*cardioselektivity*)
- ISA (*intrinsic sympathomimetic activity*)
- Mestabilkan membrane (*membran-stabilizing*)

Penyekat beta yang mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap reseptor beta-1 dari pada reseptor beta-2 adalah kardioselektif.

Adrenoreseptor beta-1 dan beta-2 terdistribusi di seluruh tubuh, tetapi terkonsentrasi pada organ-organ dan jaringan tertentu. Beta-1 reseptor lebih banyak pada jantung dan ginjal, dan beta-2 reseptor lebih banyak ditemukan pada paru-paru, liver, pankreas, dan otot halus arteri. Perangsangan reseptor beta-1 menaikkan denyut jantung, kontraktilitas, dan pelepasan rennin. Perangsangan reseptor beta-2 menghasilkan bronchodilatatasi dan vasodilatasi. Penyekat beta

yang kardioselektif kecil kemungkinannya untuk mencetuskan spasme bronkus dan vasokonstriksi. Juga, sekresi insulin dan glikogenolisis secara adrenergik dimediasi oleh reseptor beta-2. Penghambatan reseptor beta-2 dapat menurunkan proses ini dan menyebabkan hiperglikemi atau menimbulkan perbaikan hipoglikemi.

Atenolol, betaxolol, bisoprolol, dan metoprolol adalah penyekat beta yang kardioselektif; jadi lebih aman daripada penyekat beta yang nonselektif pada pasien asma, PPOK, penyakit arteri perifer, dan diabetes yang karena alasan khusus harus diberi penyekat beta. Tetapi, kardioselektifitas adalah fenomena yang tergantung dosis. Pada dosis yang lebih tinggi, penyekat beta yang kardioselektif kehilangan selektifitas relatifnya untuk reseptor beta-1 dan akan memblok reseptor beta-2 seefektif memblok reseptor beta-1. Pada dosis berapa kardioselektifitas hilang tergantung dari pasien ke pasien. Pada umumnya, penyekat beta yang kardioselektif lebih disukai bila digunakan untuk mengobati hipertensi.

Beberapa penyekat beta mempunyai aktivitas simpatomimetik intrinsic (ISA). Acebutolol, carteolol, penbutolol, dan pindolol adalah penyekat beta ISA yang bekerja secara agonis beta reseptor parsial. Tetapi penyekat beta ISA ini tidak menurunkan kejadian kardiovaskular dibanding dengan penyekat beta yang lain. Malahan, obat-obat ini dapat meningkatkan resiko pasca infark miokard atau pada pasien dengan resiko penyakit koroner yang tinggi. Jadi, ISA jarang diperlukan. Akhirnya, semua penyekat beta mempengaruhi aksi menstabilkan membrane (*membrane-stabilising action*) pada sel jantung bila dosis cukup besar digunakan. Aktifitas ini diperlukan bila karakteristik antiaritmik dari penyekat beta diperlukan.

Perbedaan farmakokinetik diantara penyekat beta berhubungan dengan *first pass metabolisme*, waktu paruh, derajat kelarutan dalam lemak (*lipophilicity*), dan rute eliminasi. Propranolol dan metoprolol mengalami *first-pass metabolism*, jadi dosis yang diperlukan untuk memblok reseptor beta akan bervariasi dari pasien ke pasien. Atenolol dan nadolol mempunyai waktu paruh panjang dan di ekskresi lewat ginjal. Walaupun waktu paruh dari penyekat beta lainnya jauh lebih singkat,

pemberian 1x/hari efektif karena waktu paruh dalam serum tidak berhubungan dengan lama kerja hipotensinya.

Penyekat beta bervariasi dalam sifat lipofiliknya atau penetrasinya ke susunan saraf pusat. Semua penyekat beta melewati sawar darah-otak, tetapi agen lipofilik berpenetrasi lebih jauh dibanding yang hidrofilik. Propranolol yang paling lipofilik dan atenolol yang sedikit lipofiliknya. Jadi konsentrasi propranolol di otak lebih tinggi dibanding atenolol bila dosis yang ekuivalen diberikan. Hal ini mengakibatkan efek samping sistem saraf pusat (seperti pusing dan mengantuk) dengan agen lipofilik seperti propranolol. Tetapi, sifat lipofilik ini memberikan efek yang lebih untuk kondisi nonkardiovaskular seperti migraine, mencegah sakit kepala, tremor essensial, dan tirotoksikosis.

Pemberian penyekat beta tiba-tiba dapat menyebabkan angina tidak stabil, infark miokard, dan bahkan kematian pada pasien-pasien dengan resiko tinggi penyakit koroner. Pemberhentian tiba-tiba juga dapat menyebabkan *rebound hypertension* (naiknya tekanan darah melebihi tekanan darah sebelum pengobatan). Untuk mencegah ini, penyekat beta harus diturunkan dosis dan diberhentikan secara perlahan-lahan selama 1 -2 minggu.

Seperti diuretic, penyekat beta menaikkan serum kolesterol dan glukosa, tetapi efek ini transien dan secara klinis bermakna sedikit. Penyekat beta dapat menaikkan serum trigliserida dan menurunkan kolesterol HDL sedikit. Penyekat beta dengan karakteristik memblokir penyekat alfa (karvedilol dan labetalol) tidak mempengaruhi kadar lemak.

Antagonis kalsium (CCB)

CCB bukanlah agen lini pertama tetapi merupakan obat antihipertensi yang efektif, terutama pada ras kulit hitam. CCB mempunyai indikasi khusus untuk yang beresiko tinggi penyakit koroner dan diabetes, tetapi sebagai obat tambahan atau pengganti. Data menunjukkan kalau dihidropiridine tidak memberikan perlindungan terhadap kejadian jantung (*cardiac events*) dibandingkan dengan terapi konvensional (diuretik dan penyekat beta) atau ACEI pada pasien tanpa komplikasi.⁴⁴ Pada pasien dengan hipertensi dan diabetes, ACEI terlihat lebih

kardioprotektif dibanding dihidropiridin.⁴⁰ Studi dengan CCB nondihidropiridin diltiazem dan verapamil terbatas, tetapi studi NORDIL menemukan diltiazem ekivalen dengan diuretik dan penyekat beta dalam menurunkan kejadian kardiovaskular.⁴⁴

CCB dihidropiridin sangat efektif pada lansia dengan hipertensi sistolik terisolasi (*isolated systolic hypertension*). JNC 7 tidak mencantumkan hipertensi sistolik terisolasi berbeda dengan tipe hipertensi lainnya, dan diuretik tetap terapi lini pertama. Bagaimanapun, CCB dihidropiridin long-acting dapat digunakan sebagai terapi tambahan bila diuretik tiazid tidak dapat mengontrol tekanan darah, terutama pada pasien lansia dengan tekanan darah sistolik meningkat.

CCB bekerja dengan menghambat influx kalsium sepanjang membran sel. Ada dua tipe *voltage gated calcium channel*: high voltage channel (tipe L) dan low voltage channel (tipe T). CCB yang ada hanya menghambat channel tipe L, yang menyebabkan vasodilatasi koroner dan perifer. Ada dua subkelas CCB, dihidropiridin dan nondihidropiridine. Keduanya sangat berbeda satu sama lain. Efektifitas antihipertensinya hampir sama, tetapi ada perbedaan pada efek farmakodinami yang lain. Nondihidropiridin (verapamil dan diltiazem) menurunkan denyut jantung dan memperlambat konduksi nodal atriventrikular. Verapamil menghasilkan efek negatif inotropik dan kronotropik yang bertanggung jawab terhadap kecenderungannya untuk memperparah atau menyebabkan gagal jantung pada pasien resiko tinggi. Diltiazem juga mempunyai efek ini tetapi tidak sebesar verapamil.

Nifedipin yang bekerja cepat (*immediate-release*) telah dikaitkan dengan meningkatnya insiden efek samping kardiovaskular dan tidak disetujui untuk pengobatan hipertensi. Efek samping yang lain dari dihidropiridin adalah pusing, flushing, sakit kepala, *gingival hyperplasia*, edema perifer, *mood changes*, dan gangguan gastrointestinal. Efek samping pusing, flushing, sakit kepala, dan edema perifer lebih jarang terjadi pada nondihidropiridin verapamil dan diltiazem karena vasodilasinya tidak sekuat dihidropiridin.

Diltiazem dan verapamil dapat menyebabkan anorexia, nausea, edema perifer, dan hipotensi. Verapamil menyebabkan konstipasi pada 7% pasien. Efek samping ini terjadi juga dengan diltiazem tetapi lebih sedikit.

Verapamil dan juga diltiazem (lebih sedikit) dapat menyebabkan interaksi obat karena kemampuannya menghambat sistem isoenzim sitokrom P450 3A4 isoenzim. Akibatnya dapat meningkatkan serum konsentrasi obat-obat lain yang di metabolisme oleh sistem isoenzim ini seperti siklosporin, digoksin, lovastatin, simvastatin, takrolimus, dan teofilin. Verapamil dan diltiazem harus diberikan secara hati-hati dengan penyekat beta untuk mengobati hipertensi karena meningkatkan resiko *heart block* dengan kombinasi ini. Bila CCB perlu di kombinasi dengan penyekat beta, dihidropirine harus dipilih karena tidak akan meningkatkan resiko *heart block*.

Penyekat alfa₁-⁴⁵

Prazosin, terazosin, dan doxazosin adalah penyekat reseptor α_1 selektif. Bekerja pada pembuluh darah perifer dan menghambat pengambilan katekolamin pada sel otot halus, menyebabkan vasodilasi dan menurunkan tekanan darah. Pada studi ALLHAT doxazosin adalah salah satu obat yang digunakan, tetapi di stop lebih awal karena *secondary end point* stroke, gagal jantung, dan kejadian kardiovaskular terlihat dengan pemberian doxazosin dibanding chlorthalidone. Tidak ada perbedaan pada *primary end point* penyakit jantung koroner fatal dan infark miokard nonfatal. Data ini menunjukkan kalau diuretik tiazid superior dari doxazosin (dan barangkali α_1 -blocker lainnya) dalam mencegah kejadian kardiovaskular pada pasien dengan hipertensi. Jadi penyekat alfa adalah obat alternatif kombinasi dengan obat antihipertensi primer lainnya. Penyekat alfa₁ memberikan keuntungan pada laki-laki dengan BPH (*benign prostatic hyperplasia*). Obat ini memblok reseptor postsinaptik alfa₁ adrenergik ditempat kapsul prostat, menyebabkan relaksasi dan berkurang hambatan keluarnya aliran urin.

Efek samping yang tidak disukai dari penyekat alfa adalah fenomena dosis pertama yang ditandai dengan pusing sementara atau pingsan, palpitasi, dan

bahkan sinkop 1 -3 jam setelah dosis pertama. Efek samping dapat juga terjadi pada kenaikan dosis. Episode ini diikuti dengan hipotensi ortostatik dan dapat di atasi/dikurangi dengan meminum dosis pertama dan kenaikan dosis berikutnya saat mau tidur. Hipotensi ortostatik dan pusing dapat berlanjut terus dengan pemberian terus menerus. Penggunaannya harus hati-hati pada pasien lansia. Penyekat alfa melewati hambatan otak-darah dan dapat menyebabkan efek samping CNS seperti kehilangan tenaga, letih, dan depresi.

Agonis α_2 sentral⁴

Klonidin dan metildopa menurunkan tekanan darah terutama dengan merangsang reseptor α_2 adrenergic di otak. Perangsangan ini menurunkan aliran simpatetik dari pusat vasomotor di otak dan meningkatkan tonus vagal. Penurunan aktivitas simpatetik, bersamaan dengan meningkatnya aktivitas parasimpatetik, dapat menurunkan denyut jantung, *cardiac output*, total peripheral resistance, aktifitas plasma rennin, dan reflex baroreseptor. Klonidin sering digunakan untuk hipertensi yang resistan, dan metildopa adalah obat lini pertama untuk hipertensi pada kehamilan.

Penggunaan agonis α_2 sentral secara kronis menyebabkan retensi natrium dan air, paling menonjol dengan penggunaan metildopa. Penggunaan klonidin dosis kecil dapat digunakan untuk mengobati hipertensi tanpa penambahan diuretik. Tetapi, metildopa harus diberikan bersama diuretik untuk mencegah tumpulnya efek antihipertensi yang terjadi dengan penggunaan jangka panjang, kecuali pada kehamilan.

Seperti dengan penggunaan obat antihipertensi yang bekerja sentral lainnya, depresi dapat terjadi. Kejadian hipotensi ortostatik dan pusing lebih tinggi dari pada dengan obat antihipertensi lainnya, jadi harus digunakan dengan hati-hati pada lansia. Klonidin mempunyai kejadian efek samping antikolinergik yang cukup banyak seperti sedasi, mulut kering, konstipasi, retensi urin, dan kabur penglihatan.

Penghentian agonis α_2 sentral secara tiba-tiba dapat menyebabkan *rebound hypertension*. Efek ini diduga disebabkan oleh meningkatnya pelepasan norepinefrin sewaktu klonidin diberhentikan tiba-tiba. Metildopa dapat menyebabkan hepatitis atau anemia hemolitik, walaupun jarang terjadi. Kenaikan sementara serum transaminase liver kadang-kadang terlihat dengan terapi metildopa tetapi secara klinis irrelevant kecuali bila nilainya di atas tiga kali batas normal. Metildopa harus diberhentikan segera apabila kenaikan serum transaminase atau alkalin fosfatase liver menetap karena ini menunjukkan onset dari hepatitis fulminan, bisa mengancam nyawa.

Reserpin

Reserpin menurunkan tekanan darah dengan mengosongkan norepinefrin dari ujung saraf simpatetik dan memblok perjalanan norepinefrin ke granula penyimpanannya. Reserpin juga mengosongkan katekolamin dari otak dan miokardium, mengakibatkan sedasi, depresi, dan berkurangnya curah jantung.

Reserpin mulai kerja dan waktu paruhnya lambat sehingga dosis pemberian satu kali per hari. Tetapi, diperlukan 2 sampai 6 minggu sebelum efek antihipertensi maksimal terlihat. Reserpin dapat menyebabkan retensi natrium dan air yang cukup bermakna. Harus di kombinasikan dengan diuretic (tiazid lebih disukai). Penghambatan aktifitas simpatetik yang kuat oleh reserpin mengakibatkan meningkatnya aktifitas parasimpatetik. Terlihat dari efek samping hidung tersumbat, meningkat sekresi asam lambung, diare, dan bradikardia dapat terjadi. Depresi yang terjadi berupa kesedihan, hilang nafsu makan atau percaya diri, hilang tenaga, disfungsi ereksi. Dengan dosis 0.05 dan 0.25 depresi minimal. Reserpin digunakan sebagai terapi lini ke tiga pengobatan hipertensi.

Vasodilator arteri langsung (direct arterial vasodilators)

Efek antihipertensi dari hidralazin dan minoksidil disebabkan oleh relaksasi langsung otot polos arteriolar tetapi tidak menyebabkan vasodilasi ke pembuluh darah vena. Kedua obat juga menyebabkan penurunan tekanan perfusi yang kuat yang mengaktifkan refleks baroreseptor. Pengaktifan dari baroreseptor

menyebabkan meningkatnya aliran simpatetik, sehingga meningkatkan denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan rennin. Akibatnya terbentuk takifilaksis, efek hipotensi akan hilang dengan pemakaian seterusnya. Efek ini dapat diatasi dengan penggunaan penyekat beta bersamaan.

BAB IV

PERAN DAN TANGGUNGJAWAB APOTEKER DALAM PHARMACEUTICAL CARE (ASUHAN KEFARMASIAN)

4.1 Assesmen

Penyusunan Data Base

Informasi dikumpulkan dan digunakan sebagai database yang spesifik untuk pasien tertentu untuk mencegah, mendeteksi, memecahkan masalah yang berkaitan dengan obat dan untuk membuat rekomendasi terapi obat.

Database yang dikumpulkan:

Demografi: nama, alamat, kelamin, tanggal lahir, pekerjaan, agama

Riwayat medis:

Berat dan tinggi badan

Masalah medis akut dan kronis

Simtom

Vital signs

Alergi

Sejarah medis terdahulu

Hasil lab

Terapi obat:

Obat-obat yang di resepkan

Obat-obat bebas

Obat-obat yang digunakan sebelum di rawat

Kepatuhan dengan terapi obat

Alergi

Assesmen pengertian tentang terapi obat

Sosial: diet, olahraga, merokok/tidak, minum alkohol, atau pencandu obat

Menentukan adanya masalah yang berkaitan dengan obat (DRP)

Database pasien harus dinilai untuk melihat adanya masalah yang berkaitan dengan obat seperti

- Adanya obat-obat tanpa indikasi
- Adanya kondisi medis tetapi tidak ada obat yang diresepkan

- Pilihan obat tidak cocok untuk kondisi medis tertentu. Pilihan obat antihipertensi harus disesuaikan apakah hipertensi tanpa komplikasi atau ada indikasi khusus
- Dosis, bentuk sediaan, jadwal minum obat, rute pemberian atau metoda pemberian kurang cocok. Diuretik 1x/hari harus diminum pagi hari. Obat antihipertensi dan jadwal minum obat harus mempertimbangkan sirkadian ritme. Obat yang dipilih haruslah mempunyai efikasi disaat tekanan darah tinggi di pagi hari untuk mencegah kejadian kardiovaskular.
- Duplikasi terapeutik dan polifarmasi. Pasien dengan hipertensi sering berobat ke beberapa poli seperti poli ginjal dan poli kardio. Kedua poli sering meresepkan obat yang sama dengan dosis yang sama atau berbeda atau dengan nama paten yang berbeda, atau satu golongan, atau obat antihipertensi dari golongan yang berbeda. Intervensi perlu dilakukan untuk mencegah reaksi hipotensi.
- Pasien alergi dengan obat yang diresepkan. Harus dilihat apakah pasien dapat metoleransi reaksi efek samping atau obat harus diganti. Misalnya batuk yang disebabkan oleh pemberian ACEI atau edema perifer dengan antagonis kalsium golongan dihidropiridin
- Adanya interaksi: obat-obat, obat-penyakit, obat-nutrien, obat-tes laboratorium yang potensial dan aktual dan bermakna secara klinis.
- Pasien kurang mengerti terapi obat
- Pasien gagal mematuhi regimen obat

4.2 Penyusunan Rencana Pelayanan Kefarmasian

Penyusunan rencana pelayanan kefarmasian melibatkan identifikasi kebutuhan pasien yang berhubungan dengan obat, dan memecahkan masalah terapi obat melalui proses yang terorganisir dan diprioritaskan berdasarkan kondisi medis pasien dari segi resiko dan keparahan.

Rencana kefarmasian dapat berupa:

1. Menentukan tujuan dari terapi

Untuk penyakit hipertensi tujuan dari terapi adalah

- a. Mencegah atau memperlambat komplikasi dari hipertensi dengan membantu pasien mematuhi regimen obatnya untuk memelihara tekanan darah < 140/90 mmHg atau < 130/80 mmHg untuk pasien hipertensi dengan diabetes dan gangguan ginjal.
- b. Pasien mengerti pentingnya *adherence* dengan terapi obatnya
2. Mengidentifikasi kondisi medis yang memerlukan terapi obat
3. Memecahkan masalah terapi obat : tujuan, alternatif, dan intervensi
4. Mencegah masalah terapi obat

Dalam rencana pelayanan kefarmasian, apoteker memberikan saran tentang pemilihan obat, penggantian atau obat alternatif, perubahan dosis, regimen obat (jadwal, rute, dan lama pemberian)

Rekomendasi apoteker dalam pemilihan obat untuk pasien dengan hipertensi:

1. Sarankan terapi antihipertensi untuk pasien-pasien pada klasifikasi tahap 1 hipertensi (TDS 140-159 mmHg) dan tahap 2 hipertensi (TDS \geq 160 mmHg)
2. Sangat disarankan terapi antihipertensi pada pasien-pasien dengan kerusakan target organ atau dengan faktor resiko kardiovaskular lainnya bila TDS > 140 mmHg atau TDD \geq 90 mmHg.
- 3.. Bila appropriate, sarankan pilihan awal untuk terapi antihipertensi. Pilihan awal untuk dewasa tanpa indikasi khusus:
 - a. Diuretik golongan tiazid (untuk kebanyakan pasien)
 - b. Penghambat beta
 - c. Penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI),
 - d. Antagonis kalsium (*long-acting*)
 - e. Penyekat reseptor angiotensin
 - f. Rekomendasikan terapi kombinasi apabila cuma ada respon parsial dengan standar dosis monoterapi. Kombinasi yang efektif melibatkan diuretik tiazid atau antagonis kalsium dengan ACEI, ARB atau penyekat beta.
 - g. Untuk *isolated systolic hypertension* pada pasien-pasien dengan TDS>160 mmHg terapi awal dengan diuretik tiazid

4. Sarankan terapi dislipidemi dengan statin untuk semua pasien dengan hipertensi dan 3 atau lebih faktor resiko kardiovaskular, atau pada pasien dengan penyakit aterosklerosis atau penyakit arteri perifer
5. Skrining semua pasien hipertensi untuk interaksi obat yang bermakna (dengan obat, nutrien, dll)

4.3 Implementasi

Kegiatan ini merupakan upaya melaksanakan rencana pelayanan kefarmasian yang sudah disusun. Kegiatan ini berupa menghubungi dokter untuk meklarifikasi atau memodifikasi resep, memulai terapi obat, memberi edukasi kepada pasien atau keluarganya, dll.

Apoteker bekerja sama dengan pasien untuk memaksimalkan pengertian dan keterlibatan pasien dalam rencana kefarmasian, yakinkan monitoring terapi obat (misalnya tekanan darah, evaluasi hasil lab dll) dimengerti oleh pasien, dan pasien mengerti menggunakan semua obat dan peralatan.

Apoteker mencatat tahap-tahap yang diambil untuk mengimplementasikan rencana kefarmasian termasuk parameter baseline monitoring, dan hambatan-hambatan apa yang perlu diperbaiki.

4.4. Monitoring

Untuk mengukur efektivitas terapi, hal-hal berikut harus di monitor :

- a. tekanan darah
- b. kerusakan target organ: jantung, ginjal, mata, otak
- c. interaksi obat dan efek samping
- d. kepatuhan (adherence)

a. Monitoring tekanan darah

Memonitor tekanan darah di klinik tetap merupakan standar untuk pengobatan hipertensi. Respon terhadap tekanan darah harus di evaluasi 2 sampai 4 minggu setelah terapi dimulai atau setelah adanya perubahan terapi

Pada kebanyakan pasien target tekanan darah < 140/90 mmHg, dan pada pasien diabetes dan pasien dengan gagal ginjal kronik < 130/80 mmHg.

b. Monitoring kerusakan target organ: jantung, ginjal, mata, otak

Pasien hipertensi harus di monitor secara berkala untuk melihat tanda-tanda dan gejala adanya penyakit target organ yang berlanjut. Sejarah sakit dada (atau tightness), palpitasi, pusing, dyspnea, orthopnea, sakit kepala, penglihatan tiba-tiba berubah, lemah sebelah, bicara terbata-bata, dan hilang keseimbangan harus diamati dengan seksama untuk menilai kemungkinan komplikasi kardiovaskular dan serebrovaskular. Parameter klinis lainnya yang harus di monitor untuk menilai penyakit target organ termasuk perubahan funduskopik, regresi LVH pada elektrokardiogram atau ekokardiogram, proteinuria, dan perubahan fungsi ginjal.

Parameter laboratorium untuk masing-masing obat dan asuhan kefarmasian dapat dilihat pada tabel 6. Tes laboratorium harus diulangi setiap 6 sampai 12 bulan pada pasien yang stabil

Kelas Obat	Parameter pasien yang di monitor oleh Apoteker	Monitoring Tambahan
ACE Inhibitor	Hipotensi pada pemberian dosis pertama, pusing, batuk, tekanan darah, adherence	Fungsi ginjal (BUN, serum kreatinin), serum elektrolit (kalium)
ARB	Hipotensi pada pemberian dosis pertama, pusing, tekanan darah, adherence	Fungsi ginjal (BUN, serum kreatinin), serum elektrolit (kalium)
Alpha-blocker (Penyekat alfa)	Hipotensi ortostatik (terutama dengan dosis pertama), pusing, tekanan darah, adherence	-
Beta-blocker (Penyekat beta)	Denyut nadi, tekanan darah, toleransi thd olah raga, pusing, disfungsi seksual, gejala gagal jantung, adherence	Gejala gagal jantung, gula darah
Antagonis kalsium	Denyut nadi (verapamil, diltiazem), edema perifer, sakit kepala (terutama dengan dihidropiridin), gejala gagal jantung, tekanan darah, adherence	Gejala gagal jantung
Obat yang bekerja sentral (metildopa,	Sedasi, mulut kering, denyut nadi, gejala retensi cairan, tekanan darah, adherence	Enzim liver (metildopa)

klonidin)		
Diuretik	Pusing, status cairan, urine output, berat badan, tekanan darah, adherence	Fungsi ginjal (BUN, serum kreatinin), serum elektrolit (kalium, magnesium, natrium), kadar gula, asam urat (utk tiazid)
ACE: angiotensin converting enzyme; ARB:angiotensin receptor blocker; BUN:blood urea nitrogen		

Tabel 7. Memonitor obat antihipertensi sesuai kelasnya

c. Monitoring interaksi obat dan efek samping obat

Untuk melihat toksisitas dari terapi, efek samping dan interaksi obat harus di nilai secara teratur. Efek samping bisanya muncul 2 sampai 4 minggu setelah memulai obat baru atau setelah menaikkan dosis (tabel 7). Kejadian efek samping mungkin memerlukan penurunan dosis atau substitusi dengan obat antihipertensi yang lain Adapun interaksi obat antihipertensi dengan obat lain dapat dilihat pada tabel 8. Monitoring yang intensif diperlukan bila terlihat ada interaksi obat; misalnya apabila pasien mendapat diuretik tiazid atau loop dan pasien juga mendapat digoksin; yakinkan pasien juga dapat suplemen kalium atau ada obat-obat lain menahan kalium dan yakinkan kadar kalium diperiksa secara berkala.

Kelas Obat	Kontraindikasi	Efek samping
ACE inhibitors	Kehamilan, <i>bilateral artery stenosis</i> , hiperkalemia	Batuk, angioedema, hiperkalemia, hilang rasa, <i>rash</i> , disfungsi renal
ARB	Kehamilan, <i>bilateral artery stenosis</i> , hiperkalemia	Angioedema (jarang), hiperkalemia, dusfungsi renal
Penyekat alfa	Hipotensi ortostatik, gagal jantung, diabetes	Sakit kepala, pusing, letih, hipotensi postural, hipotensi dosis pertama, hidung tersumbat, disfungsi ereksi
Penyekat beta	Asma, <i>heart block</i> , sindroma Raynaud's yg parah	Bronkospasm, gagal jantung, gangguan sirkulasi perifer, insomnia, letih, bradikardi, trigliserida meningkat, impoten, hiperglikemi, <i>exercise intolerance</i>
Antagonis kalsium	<i>Heart block</i> , disfungsi sistolik gagal jantung (verapamil, diltiazem)	Sakit kepala, <i>flushing</i> , edema perifer, <i>gingival hyperplasia</i> , constipasi (verapamil), disfungsi ereksi

Agonis sentral (metildopa, klonidine)	Depresi, penyakit liver (metildopa), diabetes	Rebound hipertensi bila dihentikan, sedasi, mulut kering, bradikardi, disfungsi ereksi, retensi natrium dan cairan, hepatitis (jarang)
Diuretik	Pirai	Hipokalemia, hiperurisemia, glucose intolerance (kecuali indapamide), hiperkalsemia (tiazid), hiperlipidemia, hiponatremia, impoten (tiazid)

Tabel 8. Efek samping dan kontraindikasi obat-obat antihipertensi

Kelas Obat	Berinteraksi dengan	Mekanisme	Efek
Diuretik Tiazide Loop Potasium-Sparing Tiazid	Digoksin	Hipokalemia	Digoksin menjadi lebih toksik Lemah otot, aritmia jantung Hiperkalemia yg serius dapat menyebabkan <i>cardiac arrest</i> Mual, muntah, letargi, bingung, dan kejang
	Obat-obat yang menurunkan kadar kalium	Hipokalemia	
	ACEI, ARB, siklosporin, garam kalium	Hiperkalemia	
	Carbamazepin, chlorpropamid	Hiponatremia	
Penyekat beta	Diltiazem, verapamil	Efek negatif inotropik yang aditif	Bradikardia, depresi miokardial Gejala hipoglisemia tertutupi Efek inotropik dr dobutamin dihambat Hipertensi dan bradikardi
	Antidiabetik oral	Blokade reseptor beta-2	
	Dobutamin	Antagonis reseptor β -1	
	Adrenalin	α -vasokonstriksi oleh adrenalin	
Verapamil, diltiazem	Penyekat beta	Efek negatif inotropik yang aditif	Bradikardia, depresi miokardial Akumulasi digoksin, efek aritmogenik
	Digoksin	Menhambat ekskresi renal digoksin	
ACEI/ARB	Diuretik penahan Kalium NSAID	Ekskresi kalium melalui ginjal berkurang Retensi Na dan H ₂ O	Hiperkalemia Efek antihipertensi berkurang
Klonidin	Penyekat beta	Tidak diketahui	Fenomena <i>rebound</i> bila klonidin dihentikan Efek antihipertensi berkurang dan fenomena <i>rebound</i> bila klonidin dihentikan
	Antidepresan trisiklik	Antagonisme adreno reseptor α -2 sentral	

Tabel 9 : Interaksi antara obat antihipertensive dengan obat lain

Monitoring tambahan mungkin diperlukan untuk penyakit lain yang menyertai bila ada (misalnya diabetes, dislipidemia, dan gout).

d. Monitoring kepatuhan/Medication Adherence dan konseling ke pasien

Diperlukan usaha yang cukup besar untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi obat demi mencapai target tekanan darah yang diinginkan.²⁹ Paling sedikit 50 % pasien yang diresepkan obat antihipertensi tidak meminumnya sesuai dengan yang

di rekomendasikan.³⁰ Satu studi menyatakan kalau pasien yang menghentikan terapi antihipertensinya lima kali lebih besar kemungkinan terkena stroke.³¹ Kurangnya adherence mungkin disengaja atau tidak disengaja. Beberapa cara untuk membantu pasien dengan masalah adherence dapat di lihat di tabel 7. Strategi yang paling efektif adalah dengan kombinasi beberapa strategi seperti edukasi, modifikasi sikap, dan sistem yang mendukung.³² Strategi konseling untuk meningkatkan adherence terapi obat antihipertensi adalah sebagai berikut :

- Nilai adherence pada setiap kunjungan
- Diskusikan dengan pasien motivasi dan pendapatnya
- Libatkan pasien dalam penanganan masalah kesehatannya
- Gunakan keahlian mendengarkan secara aktif sewaktu pasien menjelaskan masalahnya
- Bicarakan keluhan pasien tentang terapi
- Bantu pasien dengan cara tertentu untuk tidak lupa meminum obatnya
- Sederhanakan regimen obat (seperti mengurangi frekuensi minum, produk kombinasi)
- Minum obat disesuaikan dengan kebiasaan pasien sehari-hari
- Berikan informasi tentang keuntungan pengontrolan tekanan darah
- Beritahukan perkiraan efek samping obat yang mungkin terjadi
- Beritahukan informasi tertulis mengenai hipertensi dan obatnya bila memungkinkan
- Petimbangkan penggunaan alat pengukur tekanan darah di rumah supaya pasien dapat terlibat dalam penanganan hipertensinya

- Berikan pendidikan kepada keluarga pasien tentang penyakit dan regimen obatnya
- Libatkan keluarga dan kerabatnya tentang adherence minum obat dan terhadap gaya hidup sehat
- Yakinkan regimen obat dapat dijangkau biayanya oleh pasien
- Bila memungkinkan telepon pasien untuk meyakinkan pasien mengikuti rencana pengobatannya

Edukasi ke Pasien

Beberapa topik penting untuk edukasi ke pasien tentang penanganan hipertensi:

- Pasien mengetahui target nilai tekanan darah yang diinginkan
- Pasien mengetahui nilai tekanan darahnya sendiri
- Sadar kalau tekanan darah tinggi sering tanpa gejala (asimptomatik)
- Konsekuensi yang serius dari tekanan darah yang tidak terkontrol
- Pentingnya kontrol teratur
- Peranan obat dalam mengontrol tekanan darah, bukan menyembuhkannya
- Pentingnya obat untuk mencegah *outcome* klinis yang tidak diinginkan
- Efek samping obat dan penanganannya
- Kombinasi terapi obat dan non-obat dalam mencapai pengontrolan tekanan darah
- Pentingnya peran terapi nonfarmakologi
- Obat-obat bebas yang harus dihindari (seperti obat-obat yang mengandung ginseng, *nasal decongestan*, dll)

Teknik mengukur tekanan darah

Sewaktu mengukur tekanan darah yang benar pasien harus:

- Duduk tenang selama paling sedikit 5 menit sebelum tekanan darah diukur. Bagian punggung/belakang bersandar dan lengan sejajar dengan jantung. Telapak kaki menyentuh lantai dan kaki tidak boleh disilangkan.
- Gunakan pakaian yang nyaman, tanpa ada hambatan pada lengan
- Bebas dari anxietas, stress, atau kesakitan

- Berada di ruangan dengan temperatur nyaman

Pasien tidak boleh:

- Meminum kopi selama sekitar 1 jam sebelum pengukuran
- Merokok selama 15 - 30 menit sebelum pengukuran
- Menggunakan obat atau zat yang mengandung stimulan adrenergik seperti fenilefrin atau pseudoefedrin

Metode *palpatory* harus digunakan dalam mengukur tekanan darah.

4.5 Peran dan Peluang buat Apoteker

Selain melakukan asuhan kefarmasian seperti yang diuraikan diatas, dalam membantu penatalaksanaan hipertensi selain berinteraksi dengan pasien, apoteker berinteraksi dengan profesi kesehatan lainnya terutama dokter. Apoteker dapat menjadi perantara antara pasien dan dokter. Kebanyakan pasien terutama kalau sudah kenal baik dengan apotekernya selalu membeli obat di apotik yang sama. Selain dokter, apoteker adalah anggota tim kesehatan yang mempunyai akses kepada informasi tentang semua obat yang di konsumsi pasien. Seringnya dokter tidak menyadari terapi atau obat-obat lain yang diresepkan oleh dokter lain kepada pasien. Dokter dan Apoteker dapat bekerja sama sehingga target yang diinginkan dokter tercapai.

Apoteker dapat membantu dokter dalam:^{34,37}

- memberi edukasi ke pasien mengenai hipertensi,
- memonitor respon pasien di farmasi komunitas
- menyokong adherence terhadap terapi obat dan non-obat
- mendeteksi dan mengurangi reaksi efek samping, dan
- merujuk pasien ke dokter bila diperlukan.

Mendiskusikan dengan pasien keuntungan terapi hipertensi sama pentingnya dengan mendiskusikan mengenai efek sampingnya. Apabila pasien mengerti keuntungan yang potensial dari penggunaan obat untuk hipertensi, pasien akan lebih cenderung untuk mematuhi terapinya. Sewaktu diskusi untuk efek samping obat, Apoteker harus membicarakan bagaimana mencegah atau menangani efek-efek samping bila muncul agar pasien tetap meneruskan terapi obatnya.

Beberapa studi di Amerika telah menunjukkan kalau Apoteker yang bekerja di klinik hipertensi atau dengan kolaborasi dengan dokter sanggup memperbaiki penanganan pasien dengan hipertensi.³⁵

Terapi nonfarmakologi memerlukan perhatian yang cukup besar oleh profesi kesehatan agar berhasil. Terapi nonfarmakologi memerlukan perubahan sikap, dorongan dan nasihat yang terus menerus. Dengan membantu pasien bagaimana melibatkan perubahan/modifikasi kedalam gaya hidupnya dapat membantu pasien mencapai tujuan ini. Misalnya Apoteker dapat mendiskusikan mengenai olahraga, menurunkan berat badan, dan berhenti merokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. 2003 World Health Organization (WHO) / *International Society of Hypertension Statement on Management of Hypertension. J Hypertens* 2003;21:1983-1992
2. Chobaniam AV et al. *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA* 2003;289:2560-2572
3. Hajjar I, Kotchen TA. *Trends In Prevalence, Awareness, Treatment, And Control Of Hypertension In The United States, 1998 – 2000. JAMA* 2003;290:199-206
4. Dosh SA. *The diagnosis of essential and secondary hypertension in adults. J.Fam Pract* 2001;50:707-712
5. Oparil S et al. *Pathogenesis of Hypertension. Ann Intern Med* 2003;139:761-776
6. Vasan RS et al, *Impact of High Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease, NEJM* 2001;345:1291-1297
7. Bales A. *Hypertensive Crisis: How To Tell If It's An Emergency or Urgency. Postgrad med* 1999;105:119-126
8. American Diabetes Association. *Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. Diabetes Care* 2003; 26(suppl 1):S80-S82
9. Whelton PK . *Sodium Reduction And Weight Loss In The Treatment Of Hypertension In Older Persons: A Randomized, Controlled Trial Of Nonpharmacologic Interventions In The Elderly. JAMA* 1998;279:839-846
10. Hyman DJ et al. *Characteristic Of Patients With Uncontrolled Hypertension In The United States. NEJM* 2001;345:479-486
11. Appel LJ et al. *Effects Of Comprehensive Lifestyle Modification On Blood Pressure Control: Main Results Of The Premier Clinical Trial. JAMA* 2003;289:2083-2093
12. He J et al. *Long-Term Effects Of Weight Loss And Dietary Sodium Reduction On Incidence Of Hypertension. Hypertension* 2000;35:544-549
13. K/DOQI *Clinical Practice Guidelines On Hypertension And Antihypertensive Agents In Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis* 2004.May;43(5 Suppl 1):S1-290.

14. Executive Summary Of The Third Report Of The National Cholesterol Education Program (NCEP) *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. JAMA 2001;285:2486-2497
15. Sacks FM et al. *Effects On Blood Pressure Of Reduced Dietary Sodium And The Dietary Approaches To Stop Hypertension (Dash) Diet*. DASH Collaborative Research Group. NEJM 2001;344:3-10
16. Vollmer WM et al. *Effects Of Diet And Sodium Intake On Blood Pressure: Subgroup Analysis Of The Dash-Sodium Trial* . Ann Intern Med 2001;135:1019-1028
17. Whelton SP et al. *Effect Of Aerobic Exercise On Blood Pressure*. Ann Intern Med 2002;136:493-503
18. Packer M et al. *Effect Of Carvedilol On Survival In Severe Chronic Heart Failure*. N Eng J Med 2001;344:1651-1658
19. ACC/AHA 2002 *Guideline Update For The Management Of Patients With Unstable Angina And Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina)
20. Acute Coronary Syndrome. In:2005 *International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations*. Circulation 2005 No 29;112 (22 Suppl):III55-72
21. Yusuf S et al. *Effects Of An Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, Ramipril On Cardiovascular Events In High-Risk Patients*. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Eng J Med 2000;342:145-153
22. K/DOQI *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*.2002 National Kidney Foundation
23. Lewis EJ et al. *The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition On Diabetic Nephropathy*. The collaborative study group. N Eng J Med 1993;329:1456-1462

24. Parving HH et al. *The Effect Of Irbesartan On The Development Of Diabetic Nephropathy In Patients With Type 2 Diabetes*. N Eng J Med 2001;345:870-878
25. Wright JT Jr et al. *Effect Of Blood Pressure Lowering And Antihypertensive Drug Class On Progression Of Hypertensive Kidney Disease:Results from the AASK trial*. JAMA 2002;288:2421-2431
26. Bakris GL et al. *Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor-Associated Elevations In Serum Creatinine*. Arch Intern Med 2000;160:685-693
27. Gijn JV. *The PROGRESS Trial: Preventing Stroke by Lowering Blood Pressure in Patients with Cerebral Ischemia*. Stroke 2002;33:319
28. Haynes RB et al. *Helping Patients Follow Prescribed Treatment*. JAMA 2002;288:2880-2883
29. Benson J et al. *Patient's Decision About Whether or Not To Take Antihypertensive Drugs: qualitative study*. BMJ 2002;325:873-878
30. Thrift AG et al. *Three Important Subgroups Of Hypertensive Persons At Greater Risk Of Intracerebral Hemorrhage*. Hypertension 1998;31:1223-1229
31. Haynes RB et al. *Interventions To Enhance Patients' Adherence To Medication Prescription*. JAMA 2002;288:2868-79
32. Deedwania PC. *The Progression from Hypertension to Heart Failure*. AJH 1997;10:280S-288S
33. Zillich AJ et al. *ASHP Therapeutic Position Statement on the Treatment of Hypertension*. Am J Health-Syst Pharm 2006;63:1074-1080
34. Carter BL et al. *Evaluation of Hypertensive Patients after Care Provided by Community Pharmacists in a Rural Setting*. Pharmacotherapy 1997;17(6):1274-1285. Abstract
35. Piepho RW. *Overview The Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor*. Am J Health- Syst Pharm 2000;57(Suppl 1):S3-7
36. Carter BL et al. *How Pharmacist Can Assist Physicians with Controlling Blood Pressure*. J Clin Hypertens 2003;5(1):31-37
37. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic*. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA 2002;288:2981-2997

38. Wing LM et al. *A Comparison Of Outcomes With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors And Diuretics For Hypertension In The Elderly.* N Eng J Med 2003;348: 583-592
39. Arauz-Pacheco C et al. *Hypertension Management In Adults With Diabetes.* Diabetes Care 2004;27(suppl 1):S65-67
40. UK Prospective Diabetes Study Group. *Efficacy Of Atenolol And Captopril In Reducing Risk Of Macrovascular And Microvascular Complications In Type 2 Diabetes:UKPDS 39.* Br Med J 1998;317:713-720
41. Hunt SA et al. *ACC/AHA Guideline Update For The Diagnosis And Management Of Chronic Heart Failure In The Adult.* A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology Foundation (ACCF) 2005.
42. Bakris GL et al. *Preserving Renal Function In Adults With Hypertension And Diabetes: A Consensus Approach.* National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Di 2000;36:646-661
43. Saseen JJ et al. *Treatment of Uncomplicated Hypertension. Are ACE inhibitors And Calcium Channel Blockers As Effective As Diuretics And Beta-Blockers ?* J Am Board Fam Pract 2003;16:156-164
44. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: *Final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatments to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).* Hypertension 2003;42:239-246
45. Neutel JM. *Low-dose Antihypertensive Combination Therapy: Its Rational and Role in Cardiovascular Risk Management.* Am J of Hypertension 1999;12:73S-79S
46. Chrysant SG. *Fixed Low-Dose Drug Combination for the Treatment of Hypertension.* Arch Fam Med 1998;7:370-376

Lampiran
FORMULIR PELAYANAN KEFARMASIAN

1. DATABASE PASIEN

A. Demografi

Nama : Umur :
tahun
Kelamin : Tinggi : cm
Berat badan : kg

B. Keluhan Utama

.....
...
.....
...

C. Sejarah penyakit yang diderita saat ini

.....
.....
.....
.....

D. Sejarah Medis terdahulu

Penyakit	Onset	Membaik/sembuh	Resep

E. Kepatuhan: Baik: Sedang: Jelek:

Komentar.....
...

F. Sejarah alergi: Ya:..... Tidak:..... Tidak diketahui:

Tipe:.....
.

G. Sejarah sosial:

Merokok: Ya:..... Tidak:.....
Alkohol: Ya:..... Tidak:.....

H. Sejarah Obat

1. Apakah pasien saat ini atau dalam waktu 3 bulan terakhir mengkonsumsi obat resep?

Ya... Tidak , Bila ya sebutkan, dan jelaskan (nama obat, dosis, regimen, lama pemakaian dan kegunaan)

.....

.....
 ...

2. Apakah pasien saat ini mekonsumsi obat bebas ? Ya ... Tidak ... Bila ya sebutkan, dan jelaskan (nama obat, dosis, regimen, lama pemakaian dan kegunaan)

.....

.....

3. Penilaian sejarah obat:

- Ketidakpatuhan pasien

- Pengetahuan tentang obat kurang.....
- Cara menggunakan obat tidak benar

- Komunikasi kurang cukup dengan profesi kesehatan lainnya.....
- Reaksi efek samping obat

- Masalah yang berhubungan dengan obat lainnya

I. Review Sistem

Status secara umum:
Tanda-tanda vital:
Hepar:
Sistem Kardiovaskular:
Dada/chest:
Abdomen:
Kulit:
Neuro/Mental:
Status cairan:
EENT:
Komentar:

J. Laboratorium

Tanggal				Tanggal			
Na ⁺ /K ⁺							
Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻¹							
Ca ²⁺ /PO ₄ ⁻²							
ESR							
Mg/UA							

Al/TP										
pH/Osat										
pCO ₂ /HCO ₃₋₁										
pO ₂ /%										
RR/Vent										
WBC/RBC										
HgB/HCT										
PMN/BND										
LYM/MNO										
EOS/BSO										
PLTS										
BUN?Scr										

K. Diagnosis/Daftar masalah medis

.....

L. Penggunaan Obat di ruangan

.....

2. Daftar Masalah yang berkaitan dengan obat (DRP), khusus pasien

.....

3. Outcome Farmakoterapeutik yang diinginkan untuk setiap DRP

- (i)
-
- (ii)
-
- (iii) dst.

4. Alternatif Farmakoterapeutik untuk setiap DRP

Termasuk: nama obat, bentuk sediaan, frekuensi, rute dan lama pemberian disertai efikasi, keamanan, biaya, dll.

.....

.....
.....

5. Pilih pemecahan farmakoterapeutik terbaik

.....
.....
.....

6. Implementasi

Rekomendasi rencana kefarmasian (komunikasi) dan komentar

.....
.....

7. Monitoring

.....
.....
.....

8. Follow-up

.....
.....
.....