

Strategi Pemilihan Terapi kombinasi Obat Anti Hipertensi

Dr. dr. Yenny Kandarini, SpPD-KGH, FINASIM

Divisi Ginjal dan Hipertensi

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Hipertensi merupakan masalah kesehatan dunia, prevalensi hipertensi yang meningkat, disertai dengan penyakit lain yang menyertainya akan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskuler dan penyakit ginjal.

Hipertensi biasanya tidak menimbulkan gejala yang spesifik, sehingga menyebabkan banyak penderita hipertensi yang tidak diobati, dari pasien hipertensi yang mendapat pengobatan, hanya sekitar 10-20% yang mencapai target tekanan darah yang terkontrol.^{1,2} Chow CK et al pada tahun 2013 melaporkan 2 dari 3 pasien hipertensi yang mendapat obat antihipertensi tidak dapat mencapai target tekanan darah (TD).¹ Dilain pihak kita tidak meragukan lagi bahwa tekanan darah yang terkontrol dengan obat merupakan cara yang paling efektif dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler.² Untuk mencapai target TD, sebagian besar pasien memerlukan obat anti hipertensi dengan kombinasi lebih dari satu obat. Kondisi ini mendasari begitu banyak jenis obat anti hipertensi yang beredar di pasaran. Di lain pihak hal ini menimbulkan kompleksitas bagi klinisi dalam pemilihan obat anti hipertensi mana yang paling efektif dan tepat diberikan berdasarkan kondisi spesifik pasien yang dihadapi. Klinisi dituntut memiliki kemampuan dalam menentukan kombinasi obat antihipertensi yang tepat sehingga bisa mencapai target kontrol TD serta menurunkan morbiditas maupun mortalitas kardiserebrovaskular. Berikut akan dibahas mengenai strategi pemilihan terapi kombinasi obat antihipertensi.^{3,4}

Klasifikasi Hipertensi

Terdapat beberapa klasifikasi hipertensi yang dipakai seperti yang terlihat pada tabel 1 dan 2 di bawah ini.

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah (ESH/ESC, 2013)⁵

Kategori	TD Sistolik (mmHg)		TD Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120	dan	< 80
Normal	120-129	dan/atau	80-84
Normal Tinggi	130-139	dan/atau	85-89
Hipertensi Tingkat 1	140-159	dan/atau	90-99
Hipertensi Tingkat 2	160-179	dan/atau	100-109
Hipertensi Tingkat 3	≥ 180	dan/atau	≥110
Hipertensi Isolated Systolic	≥ 140	dan	< 90

Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah (TD) pada Dewasa (JNC-7)⁶

Klasifikasi TD	SBP (mm Hg)		DBP (mm Hg)
Normal	<120	dan	<80
Prehipertensi	120-139	atau	80-89
Hipertensi Stadium 1	140-159	atau	90-99
Hipertensi Stadium 2	≥160	atau	≥100

Strategi Terapi Hipertensi

Obat anti hipertensi terdiri dari beberapa jenis, sehingga memerlukan strategi terapi untuk memilih obat sebagai terapi awal, termasuk mengkombinasikan beberapa obat anti hipertensi. Penilaian awal meliputi identifikasi faktor risiko, komorbid, dan adanya kerusakan organ target memegang peranan yang sangat penting dalam menentukan pemilihan obat anti hipertensi. Dalam tatalaksana hipertensi peran modifikasi gaya hidup tetap memegang peranan penting. Modifikasi gaya hidup harus tetap dilanjutkan meskipun pasien sudah diberikan obat anti hipertensi. Perubahan gaya hidup dapat mempotensiasi kerja obat anti hipertensi khususnya penurunan berat badan dan asupan garam. Perubahan gaya hidup juga penting untuk memperbaiki profil risiko kardiovaskuler disamping penurunan TD.⁶

Target Terapi Hipertensi

Target dari terapi hipertensi tergantung dari populasi pasien, tetapi guideline merekomendasikan terhadap populasi secara umum. Sampai saat ini target tekanan darah adalah < 140/90 mmHg untuk hipertensi *uncomplicated* dan target yang lebih rendah <130/80 mmHg untuk mereka yang berisiko tinggi yaitu pasien dengan diabetes, penyakit kardiovaskuler atau serebrovaskuler dan penyakit ginjal kronik. Khusus untuk JNC VIII, pasien yang berusia <60 tahun target kendali TD adalah sama yaitu <140/90 mmHg dan yang berusia ≥60 tahun adalah <150/90 mmHg.⁷

Pilihan Terapi Inisial

Terdapat beberapa variasi dalam pemilihan terapi awal pada hipertensi primer. Sebelumnya JNC VII merekomendasikan thiazide dosis rendah. JNC VIII saat ini merekomendasikan ACE-inhibitor, ARB, diuretic thiazide dosis rendah, atau CCB untuk pasien yang bukan ras kulit hitam. Terapi awal untuk ras kulit hitam yang direkomendasikan adalah *diuretic thiazide* dosis rendah atau CCB. Di lain pihak *guideline* Eropa terbaru merekomendasikan 5 golongan obat sebagai terapi awal yaitu ACEI, ARB, *diuretic thiazide* dosis rendah, CCB atau β-blocker berdasarkan indikasi khusus.

Guideline UK NICE memakai pendekatan berbeda, menekankan etnik dan ras merupakan faktor determinan penting dalam menentukan pilihan obat awal pada hipertensi. Hal ini selanjutnya diadaptasi oleh guideline JNC VIII. Rasionalisasi dari konsep ini adalah RAAS bersifat lebih aktif pada usia muda jika dibandingkan pada usia tua dan ras kulit hitam. Jadi guideline UK NICE merekomendasikan ACE-inhibitor atau ARB pada usia <55 tahun, bukan ras kulit hitam sedangkan CCB untuk untuk usia >55 tahun (bukan ras kulit hitam) dan ras kulit hitam dengan semua rentang usia. Batasan untuk rekomendasi ini adalah:

- (1) Diuretics thiazide lebih dipilih dibandingkan CCB untuk kondisi gagal jantung atau pasien dengan risiko tinggi untuk mengalami gagal jantung;
- (2) ACE inhibitor atau ARB tidak digunakan pada wanita hamil, dalam kondisi ini β-blocker lebih dipilih.

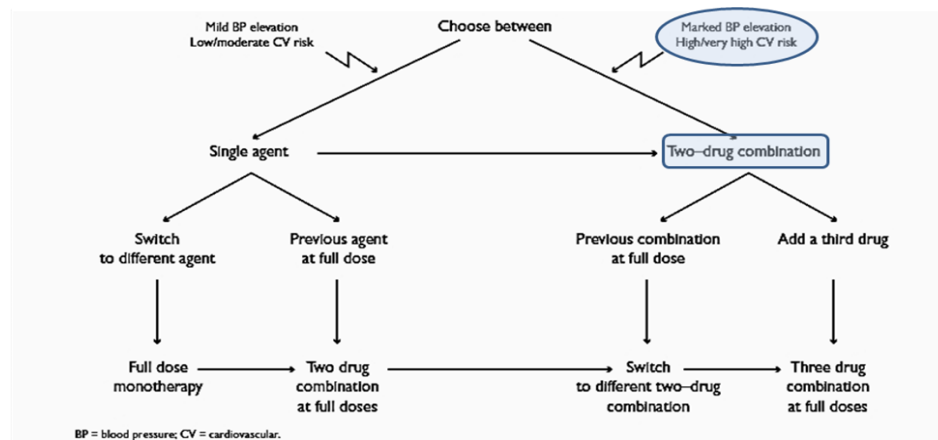
Pengobatan antihipertensi dengan terapi farmakologis dimulai saat seseorang dengan hipertensi tingkat 1 tanpa faktor risiko, belum mencapai target TD yang diinginkan dengan pendekatan nonfarmakologi.

Rekomendasi Untuk Kombinasi Obat Anti hipertensi

Tingginya tekanan darah merupakan salah satu faktor yang menentukan dimulainya terapi kombinasi. Tujuan utama pengobatan hipertensi adalah untuk mencapai dan mempertahankan target TD. Jika target TD tidak tercapai dalam waktu satu bulan pengobatan, maka dapat dilakukan peningkatan dosis obat awal atau dengan menambahkan obat kedua dari salah satu kelas (diuretik thiazide, CCB, ACEI, atau ARB).⁴

Kombinasi dua obat dosis rendah direkomendasikan untuk kondisi TD >20/10 mmHg di atas target dan tidak terkontrol dengan monoterapi. Secara fisiologis konsep kombinasi 2 obat (*dual therapy*) cukup logis, karena respon terhadap obat tunggal sering dibatasi oleh mekanisme *counter aktivasi*. Sebagai contoh kehilangan air dan sodium oleh thiazide akan dikompensasi oleh RAAS sehingga akan membatasi efektivitas thiazide dalam menurunkan tensi. Kombinasi 2 golongan obat dosis rendah yang direkomendasikan adalah penghambat RAAS+diuretic dan penghambat RAAS+CCB. Penting harus diingat jangan menggunakan kombinasi ACEI dan ARB pada 1 pasien yang sama.⁴

Keberhasilan monoterapi pada hipertensi stadium 1 dan 2 dibuktikan pada penelitian ALHAAT. Sebaliknya pada penelitian *Hypertension Optimal Treatment* membuktikan bahwa keberhasilan monoterapi hanya mencapai 25-40% pada hipertensi stadium 2 dan 3. Pada hipertensi stadium 2 umumnya membutuhkan terapi kombinasi dengan dua atau lebih obat antihipertensi. Terapi kombinasi yang dianjurkan adalah diuretik dengan ACE-I, atau ARB atau *Beta Blockers* (BB), atau antagonis kalsium. JNC 7 menyatakan bahwa walaupun target tekanan darah tercapai pada sebagian besar pasien, umumnya memerlukan 2 atau lebih obat antihipertensi. Menurut ESH 2007, untuk mencapai target tekanan darah, monoterapi hanya efektif pada sebagian kecil pasien. Mayoritas pasien memerlukan lebih dari satu macam obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah. Guideline terbaru memperlihatkan bahwa kombinasi terapi diperlukan pada sebagian besar pasien untuk pencapaian target tekanan darah. Guideline ESH-ESC 2013 merekomendasikan pemakaian 2 macam obat antihipertensi pada pasien dengan TD yang signifikan tinggi dan mempunyai risiko kardiovaskuler tinggi atau sangat tinggi.⁵ Pada kondisi ini, kombinasi obat antihipertensi lebih dini dapat mempercepat pencapaian target tekanan darah dan menurunkan risiko kejadian kardiovaskuler.



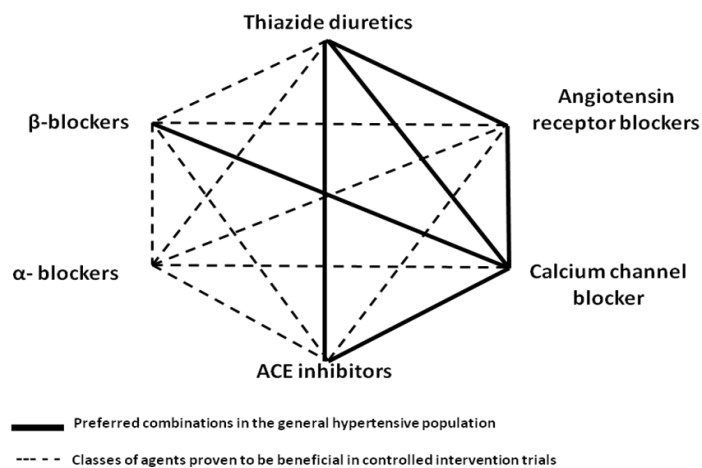
Gambar 1. Algoritma Penatalaksanaan Hipertensi (ESH-ESC 2013)⁵

Ada beberapa *guideline* yang dapat dipakai sebagai rujukan kapan kita memulai terapi kombinasi dalam menangani pasien hipertensi. Tabel di bawah ini menunjukkan beberapa rekomendasi penggunaan terapi kombinasi pada hipertensi.

Alasan utama penggunaan anti hipertensi kombinasi dengan mekanisme obat yang berbeda adalah untuk meningkatkan efikasi. Penggunaan dua atau lebih obat dengan mekanisme yang saling melengkapi menghasilkan penurunan tekanan darah signifikan lebih besar daripada menggunakan kombinasi obat dengan satu mekanisme. Pada sebagian besar pasien, penurunan tekanan darah dengan satu mekanisme akan mengaktifkan mekanisme *counter-regulatory* yang akan mengakibatkan meningkatnya kembali tekanan darah. Dengan menargetkan dua sistem yang secara fisiologis saling melengkapi, mekanisme *counter-regulatory* ini bisa dinetralisir sehingga menghasilkan penurunan tekanan darah yang lebih besar.⁸

Tekanan darah bisa dikontrol dengan memilih secara selektif obat antihipertensi berdasarkan mekanisme kerjanya. Sebagai contoh, penggunaan anti diuretik yang lama cenderung akan mengaktifkan sistem RAA dan atau sistem saraf simpatis, yang akan meningkatkan tekanan darah. Pengontrolan tekanan darah dapat dicapai lagi dengan menambahkan suatu agen yang melengkapi mekanisme kerja obat sebelumnya seperti ARB atau ACEI.⁸

Seperti yang telah direkomendasikan oleh guideline ESH-ESC, antihipertensi yang berbeda dapat dikombinasikan untuk meningkatkan penurunan tekanan darah. Gambar di bawah ini menunjukkan kombinasi obat antihipertensi yang rasional. Garis tebal menyatakan kombinasi obat yang disarankan.



Gambar 2. Rekomendasi ESH-ESC untuk kombinasi obat anti hipertensi.³

Guideline JNC VIII merekomendasikan strategi penentuan titrasi dosis atau kombinasi obat anti hipertensi pada pasien yang tidak bisa mencapai target TD (tabel 4). Untuk pemilihan obat yang bias dikombinasikan JNC VIII merekomendasikan kombinasi antara ACEI atau ARB dengan CCB dan atau thiazid.⁴

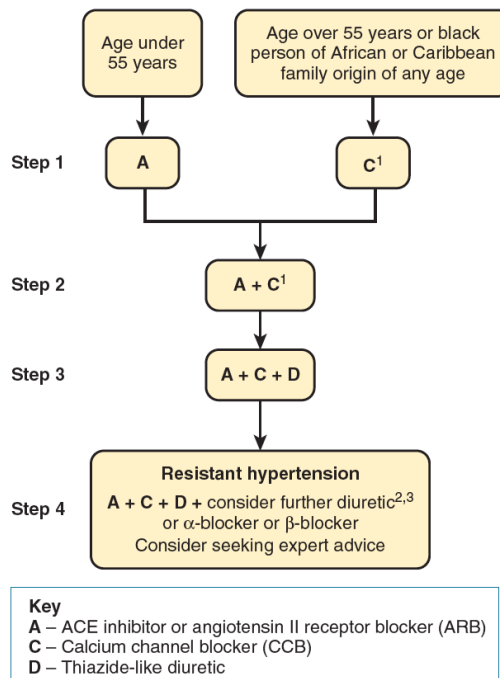
Tabel 4. Strategi penentuan dosis obat antihipertensi⁴

Strategy	Description	Details
A	Start one drug, titrate to maximum dose, and then add a second drug	If goal BP is not achieved with the initial drug, titrate the dose of the initial drug up to the maximum recommended dose to achieve goal BP If goal BP is not achieved with the use of one drug despite titration to the maximum recommended dose, add a second drug from the list (thiazide-type diuretic, CCB, ACEI, or ARB) and titrate up to the maximum recommended dose of the second drug to achieve goal BP If goal BP is not achieved with 2 drugs, select a third drug from the list (thiazide-type diuretic, CCB, ACEI, or ARB), avoiding the combined use of ACEI and ARB. Titrate the third drug up to the maximum recommended dose to achieve goal BP
B	Start one drug and then add a second drug before achieving maximum dose of the initial drug	Start with one drug then add a second drug before achieving the maximum recommended dose of the initial drug, then titrate both drugs up to the maximum recommended doses of both to achieve goal BP If goal BP is not achieved with 2 drugs, select a third drug from the list (thiazide-type diuretic, CCB, ACEI, or ARB), avoiding the combined use of ACEI and ARB. Titrate the third drug up to the maximum recommended dose to achieve goal BP
C	Begin with 2 drugs at the same time, either as 2 separate pills or as a single pill combination	Initiate therapy with 2 drugs simultaneously, either as 2 separate drugs or as a single pill combination. Some committee members recommend starting therapy with ≥ 2 drugs when SBP is >160 mm Hg and/or DBP is >100 mm Hg, or if SBP is >20 mm Hg above goal and/or DBP is >10 mm Hg above goal. If goal BP is not achieved with 2 drugs, select a third drug from the list (thiazide-type diuretic, CCB, ACEI, or ARB), avoiding the combined use of ACEI and ARB. Titrate the third drug up to the maximum recommended dose.

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

^aThis table is not meant to exclude other agents within the classes of antihypertensive medications that have been recommended but reflects those agents and dosing used in randomized controlled trials that demonstrated improved outcomes.

Konsep ini sama dengan guideline UK.NICE yang pertama merekomendasikan kombinasi ACE-inhibitor atau ARB dengan CCB (A+C), seperti yang terlihat pada gambar 3 di bawah ini.



Gambar 3. Algoritma Penatalaksanaan Hipertensi Esensial, Terapi Awal dan Kombinasi (Guideline UK. NICE)⁹

Kombinasi CCB dan ACEI

Kombinasi CCB dan ACEI menghasilkan pengontrolan tekanan darah yang efektif karena memakai dua mekanisme kerja yang berbeda yang saling melengkapi. CCB menurunkan tekanan darah melalui vasodilatasi perifer. CCB juga secara simultan mengaktifkan *Sympathetic Nervous System* (SNS) melalui peningkatan aktivitas renin dan produksi angiotensin-II. Hal ini akan mempengaruhi efektifitas dari penurunan tekanan darah oleh CCB.¹⁰

Penambahan ACEI pada CCB menetralkan efek stimulasi RAS oleh CCB (Mistry, 2006). Lebih jauh lagi, aktivitas ACEI sebagai anti hipertensi diperkuat oleh *negative sodium balance* yang diinduksi oleh CCB. Pada berbagai penelitian klinik didapatkan baik CCB maupun ACEI memiliki efek positif pada kardiovaskuler *outcome*, sehingga kombinasi ACEI dan CCB adalah rasional dan memiliki efektifitas yang tinggi.

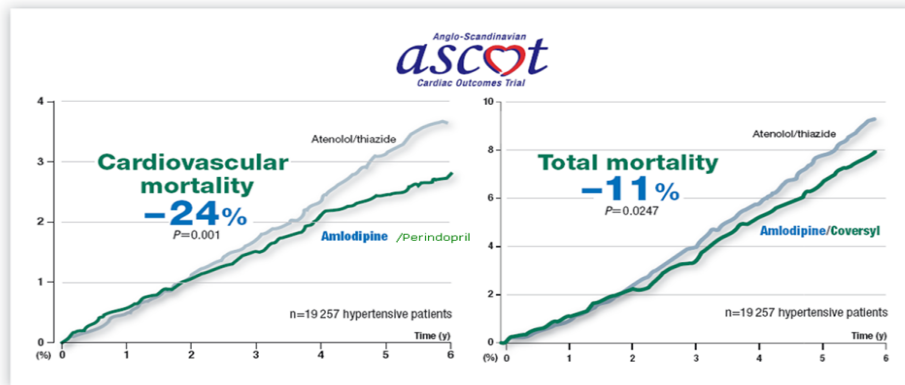
Efek samping CCB yang paling sering dijumpai adalah edema perifer. Efek ini terjadi karena dilatasi arteriolar lebih besar daripada sirkulasi vena sehingga meningkatkan transkapiler gradient dan kebocoran kapiler. Penambahan ACEI dapat mengurangi efek ini karena ACEI menyebabkan dilatasi baik arteri maupun vena sehingga tekanan transkapiler kembali normal. Hal ini menyebabkan penurunan edema perifer yang di *induce* oleh CCB.¹¹

Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa kombinasi ACEI dan CCB memiliki beberapa keuntungan, antara lain : efektif dalam menurunkan tekanan darah, meningkatkan pencapaian tekanan darah yang terkontrol dan mempunyai efek proteksi terhadap kerusakan organ target (ESH, 2007). Tetapi kombinasi obat antihipertensi ini tetap memerlukan penelitian yang lebih luas untuk melihat *outcomenya*.

Beberapa penelitian kombinasi terapi CCB dan ACEI

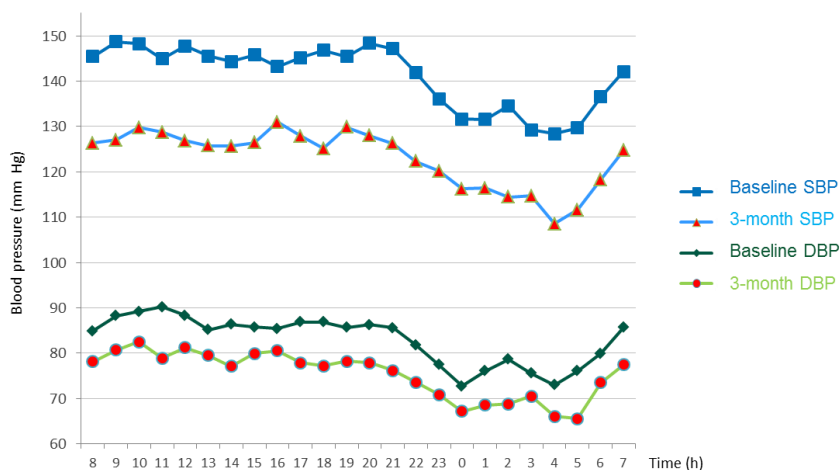
Dari *Network meta-analysis* didapatkan bahwa kombinasi ACEI/CCB menempati ranking pertama karena berbagai keuntungannya. Meta analisis dari 63 penelitian yang melibatkan 36.917 sampel yang menunjukkan kombinasi ACEI/CCB urutan obat antihipertensi dalam hal menurunkan mortalitas.¹²

Penelitian ASCOT (*A randomised controlled trial of the prevention of CHD and other vascular events by BP and cholesterol lowering in a factorial study design*) melaporkan bahwa kombinasi ACEI/CCB dapat menurunkan mortalitas kardiovaskuler maupun total mortalitas lebih kuat daripada kombinasi atenolol/thiazide (gambar 4). Penelitian ini juga mendapatkan bahwa kombinasi ACEI/CCB dapat secara cepat dan kuat menurunkan TD pada pasien dengan tekanan darah diatas 160 mmHg.¹³



Gambar 4. Mortality Reduction with Amlodipine Perindopril stronger than classical regimen.¹³

Karpov dkk pada tahun 2015 melaporkan bahwa kombinasi CCB/ACEI dapat mempertahankan TD selama 24 jam (gambar 5), dan ACEI/CCB juga menurunkan TD dalam waktu 3 bulan dan bertahan dalam jangka waktu yang lama.¹⁴



Gambar 5. Perindopril/Amlodipine provides full 24-hour blood pressure control¹⁴

Obat Antihipertensi dengan *Fixed-dose* kombinasi

Obat antihipertensi kombinasi bisa diberikan dalam bentuk *free combination* maupun dalam 1 pil kombinasi dalam bentuk *fixed dose combination* (FDC). Saat ini ada 6 jenis *fixed combination* untuk pengobatan hipertensi : (1) ACE inhibitor + CCB; (2) ARB + diuretic; (3) ACE inhibitor + diuretik; (4) CCB + diuretic; (5) beta-blocker + diuretic; (6) beta-blocker + CCB. Obat Antihipertensi dengan *Fixed-dose* kombinasi memperlihatkan keuntungan yang signifikan daripada *free combination*. Saat ini sudah tersedia obat anti hipertensi kombinasi dalam bentuk *Fixed-dose* kombinasi (*single pil*). Keuntungan fixed dose kombinasi antara lain : mengontrol tekanan darah yang lebih baik, insiden efek samping obat lebih kecil, menetralkan efek samping, meningkatkan kepatuhan pasien, memodifikasi faktor risiko dan

menurunkan biaya pengobatan. Keuntungan lain dari FDC adalah : meningkatkan rasa nyaman pasien dalam berobat, meningkatkan kepatuhan dan persistensi, dan lebih sedikit langkah yang digunakan dalam menangani hipertensi .

Ringkasan

Guideline hipertensi merekomendasikan penggunaan obat antihipertensi kombinasi untuk mencapai target penurunan tekanan darah. Kombinasi terapi memiliki beberapa keuntungan antara lain meningkatkan pencapaian kontrol tekanan darah, menurunkan efek samping, dan memperbaiki kepatuhan pasien. Data klinis mendukung kombinasi ACE inhibitor dan CCB untuk mencapai target kontrol tekanan darah. Perindopril/Amlodipin adalah dua obat antihipertensi yang memiliki kemampuan menurunkan tekanan darah yang kuat dan memiliki *beyond effect* selain menurunkan tekanan darah. *Fixed dose combination* (FDC) memperlihatkan keuntungan yang signifikan daripada *free combination*.

Daftar Pustaka

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-968
2. Elliot WJ. The economic impact of hypertension. *J Clin Hypertens*, 2003;5(3 Suppl 2):3-13
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105e87.
4. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. 2015. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th edition. Elsevier Saunders; Philadelphia
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219
6. JAMA. Special Communication 2014 Evidence – Based Guideline For the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014, 311(5).507-520.
7. Kaplan NM and Victor RG. 2015. *Kaplan’s Clinical Hypertension*. 11th Edition. Wolters Kluwer; Philadelphia:179-193.
8. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension. The cycle repeats. *Drugs* 2002;62:443–62.
9. Guideline UK, NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2011

10. Quan A, et al. A review of the efficacy of fixed-dose combinations of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and amlodipine besylate/benazepril in factorial design studies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:103–113.
11. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2001;14:978–9.
12. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*;2013:347
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.
14. Karpov YA, Gorbunov VM, Deev AD. Effectiveness of Fixed-Dose Perindopril/Amlodipine on Clinic, Ambulatory and Self-Monitored Blood Pressure and Blood Pressure Variability: An Open-Label, Non Comparative Study in the General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015 Dec;22(4):417-25