

## **BAB II**

# **Farmakoterapi Berbasis Bukti : Pemilihan Obat Lini Pertama, Kombinasi, Titrasinya dan Monitoring Efek Samping Pada Hipertensi**

Dr.apr.Tri Fitri Yana Utami, M.Sc

### **A. Pemilihan Obat Lini Pertama untuk Hipertensi**

Pemilihan obat lini pertama untuk hipertensi harus bertumpu pada tiga dasar utama, yaitu bukti ilmiah terbaik, karakteristik klinis pasien, dan target terapi jangka panjang. Dalam praktik, tujuan terapi bukan hanya menurunkan angka tekanan darah, tetapi juga menurunkan risiko stroke, infark miokard, gagal jantung, penyakit ginjal kronik, dan kematian kardiovaskular. Pedoman ESC 2024 menegaskan bahwa tata laksana hipertensi modern harus bersifat sederhana, terstruktur, dan berpusat pada pasien. Sementara itu, WHO menekankan bahwa pilihan terapi awal harus mengutamakan efektivitas, keamanan, ketersediaan, serta kemudahan implementasi dalam layanan rutin (McEvoy et al., 2024; World Health Organization [WHO], 2021).

Secara umum, kelompok obat yang diakui sebagai lini pertama untuk hipertensi adalah angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), angiotensin receptor blocker (ARB), calcium channel blocker (CCB), serta diuretik tiazid atau tiazide-like. Pedoman ESC 2024 memasukkan kelompok-kelompok tersebut sebagai dasar terapi farmakologis pada sebagian besar pasien dewasa. WHO juga merekomendasikan tiga kelompok utama yang sangat serupa, yaitu ACE inhibitor/ARB, dihydropyridine CCB, dan diuretik tiazid atau tiazide-like, baik sebagai monoterapi maupun bagian dari kombinasi awal. Dengan demikian, ada konsistensi kuat antar pedoman besar bahwa empat golongan ini merupakan fondasi farmakoterapi hipertensi berbasis bukti (McEvoy et al., 2024; WHO, 2021).

ACE inhibitor dan ARB sering dipilih sebagai terapi awal pada pasien dengan diabetes, albuminuria, atau penyakit ginjal kronik karena keduanya bekerja pada sistem renin-angiotensin dan memberi manfaat proteksi organ target. NICE merekomendasikan ACE inhibitor atau ARB sebagai terapi langkah pertama pada orang dewasa dengan hipertensi yang memiliki diabetes tipe 2, serta pada pasien berusia di bawah 55 tahun yang bukan berasal dari keluarga Black African atau African-Caribbean. Pada kelompok pasien tersebut, ACE inhibitor dan ARB menjadi pilihan rasional karena manfaat klinisnya tidak berhenti pada penurunan tekanan darah, tetapi juga mencakup perlindungan ginjal dan kardiovaskular (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2026; McEvoy et al., 2024).

Walau berada dalam kelompok yang sama, ACE inhibitor dan ARB tidak digunakan secara bersamaan sebagai terapi rutin. Pedoman modern tidak menganjurkan kombinasi keduanya karena peningkatan risiko hiperkalemia, hipotensi, dan penurunan fungsi ginjal tidak diimbangi manfaat klinis tambahan yang bermakna. Karena itu, klinisi harus memilih salah satu di antara keduanya berdasarkan profil pasien, tolerabilitas, dan pertimbangan keamanan. Pada pasien yang mengalami batuk akibat ACE inhibitor, ARB sering menjadi alternatif yang lebih dapat ditoleransi (McEvoy et al., 2024; Mancina et al., 2023).

*Calcium channel blocker*, terutama golongan dihidropiridin seperti amlodipine, merupakan pilihan lini pertama yang sangat penting. NICE merekomendasikan CCB sebagai terapi awal pada pasien usia 55 tahun ke atas yang tidak memiliki diabetes tipe 2, dan juga pada pasien dari keluarga Black African atau African-Caribbean yang tidak memiliki diabetes tipe 2. Rekomendasi ini menunjukkan bahwa pemilihan obat awal harus mempertimbangkan respons terapi yang berbeda antar kelompok pasien. Selain itu, CCB sangat berguna pada hipertensi sistolik terisolasi dan pada pasien usia lanjut karena obat ini efektif menurunkan resistensi vaskular perifer serta relatif mudah digunakan dalam praktik sehari-hari (NICE, 2026; McEvoy et al., 2024).

Kelebihan lain dari CCB adalah kemudahan kombinasi dengan ACE inhibitor atau ARB. Dalam banyak rejimen, pasangan ini menghasilkan penurunan tekanan darah yang kuat dengan profil metabolik yang baik. Namun, CCB tetap memiliki keterbatasan. Efek samping seperti edema perifer, flushing, sakit kepala, dan palpitasi dapat muncul, khususnya pada dosis yang lebih tinggi. Oleh sebab itu, pilihan CCB harus disertai edukasi pasien mengenai kemungkinan efek samping, agar kepatuhan terapi tetap terjaga (McEvoy et al., 2024).

*Diuretik tiazid atau tiazide-like* juga menempati posisi penting sebagai terapi lini pertama. NICE secara khusus menyarankan penggunaan *tiazide-like diuretic*, seperti indapamide, sebagai pilihan yang lebih disukai dibanding tiazid konvensional bila memulai atau mengganti diuretik untuk hipertensi. Hal ini menunjukkan adanya preferensi guideline terhadap agen dengan karakteristik farmakologis yang dinilai lebih menguntungkan dalam pengendalian tekanan darah. Diuretik tetap sangat relevan, terutama pada pasien usia lanjut, pasien dengan retensi cairan ringan, serta sebagai komponen kombinasi dua atau tiga obat (NICE, 2026).

Walau efektif, diuretik membutuhkan pemantauan yang lebih cermat. Gangguan elektrolit seperti hipokalemia dan hiponatremia, peningkatan asam urat, serta perubahan fungsi ginjal dapat terjadi setelah inisiasi atau peningkatan dosis. Karena itu, dalam farmakoterapi berbasis bukti, pemilihan diuretik harus mempertimbangkan riwayat gout, status natrium dan kalium, fungsi ginjal, serta akses pasien terhadap pemantauan laboratorium. Pendekatan ini penting agar manfaat penurunan tekanan darah tidak dibayar dengan efek samping yang dapat dicegah (WHO, 2021; Mancía et al., 2023).

Dalam konteks saat ini, *beta-blocker* tidak lagi ditempatkan sebagai pilihan lini pertama rutin untuk seluruh pasien dengan hipertensi primer. Posisi obat ini lebih selektif. Beta-blocker tetap penting bila pasien memiliki indikasi penyerta seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung tertentu, kebutuhan kontrol denyut jantung, atau aritmia. Dengan kata lain, beta-blocker bukan hilang dari tata laksana hipertensi, tetapi penggunaannya harus berbasis indikasi klinis yang jelas, bukan sebagai default pada semua pasien baru (McEvoy et al., 2024; Mancía et al., 2023).

Pemilihan obat lini pertama juga perlu disesuaikan dengan usia, diabetes, risiko ginjal, dan latar klinis pasien. NICE merekomendasikan ACE inhibitor atau ARB untuk pasien dengan diabetes tipe 2 pada semua usia atau asal keluarga. Sebaliknya, CCB direkomendasikan sebagai terapi awal pada pasien berusia 55 tahun ke atas yang tidak memiliki diabetes tipe 2, serta pada pasien dari keluarga Black African atau African-Caribbean yang tidak memiliki diabetes tipe 2. Bila CCB tidak dapat ditoleransi, misalnya karena edema, NICE menyarankan penggunaan diuretik tiazide-like sebagai alternatif. Rekomendasi ini menegaskan bahwa pemilihan obat awal harus bersifat individual, bukan seragam untuk semua pasien (NICE, 2026).

Selain pemilihan golongan obat, waktu memulai terapi juga merupakan bagian penting dari farmakoterapi berbasis bukti. NICE merekomendasikan pemberian obat antihipertensi pada semua orang dewasa dengan hipertensi persisten stadium 2. Untuk hipertensi stadium

1, terapi obat dibahas terutama pada pasien berusia di bawah 80 tahun yang memiliki kerusakan organ target, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal, diabetes, atau risiko penyakit kardiovaskular 10 tahun sebesar 10% atau lebih. Pada pasien usia di atas 80 tahun dengan tekanan darah klinik di atas 150/90 mmHg, terapi juga perlu dipertimbangkan. Ini menunjukkan bahwa keputusan memulai obat harus memperhatikan tingkat risiko absolut, bukan hanya angka tekanan darah semata (NICE, 2026).

Pendekatan guideline terbaru juga semakin menekankan penyederhanaan terapi. WHO menyatakan bahwa terapi dapat dimulai dengan monoterapi, dual therapy, atau *single-pill combination*, tergantung kebutuhan klinis. Pedoman ESC 2024 juga menempatkan strategi yang sederhana dan mudah diikuti sebagai salah satu kunci keberhasilan terapi hipertensi. Dalam kerangka ini, pemilihan obat lini pertama harus mempertimbangkan kemungkinan kebutuhan kombinasi di tahap berikutnya. Obat yang mudah dikombinasikan, mudah ditoleransi, dan mendukung kepatuhan jangka panjang tentu lebih menguntungkan daripada obat yang hanya efektif secara teoritis tetapi sulit dipertahankan penggunaannya dalam praktik nyata (WHO, 2021; McEvoy et al., 2024).

Dari sudut pandang klinis, pemilihan obat lini pertama untuk hipertensi dapat diringkas secara praktis. Pada pasien dengan diabetes, albuminuria, atau penyakit ginjal kronik, ACE inhibitor atau ARB sering menjadi pilihan utama. Pada pasien usia lanjut atau hipertensi sistolik terisolasi, CCB sangat rasional sebagai terapi awal. Pada pasien yang membutuhkan alternatif karena edema akibat CCB atau yang cocok secara klinis untuk terapi diuretik, tiazide-like diuretic dapat dipilih. Sementara itu, beta-blocker sebaiknya digunakan bila ada indikasi khusus yang menyertainya. Model berpikir seperti ini membuat pemilihan terapi menjadi lebih sistematis, relevan, dan mudah diterapkan di layanan primer maupun rujukan (NICE, 2026; McEvoy et al., 2024).

## **B. Pemilihan Obat Kombinasi pada Pasien Hipertensi**

Mmm Pemilihan obat kombinasi pada pasien hipertensi dilakukan ketika monoterapi tidak cukup untuk mencapai target tekanan darah, atau ketika tekanan darah awal sudah cukup jauh di atas target sehingga dibutuhkan penurunan yang lebih cepat dan lebih konsisten. Pedoman WHO menyatakan bahwa terapi antihipertensi dapat dimulai dengan monoterapi, dual therapy, atau *single-pill combination*, sesuai kebutuhan klinis pasien. Pedoman NICE juga menegaskan bahwa kebanyakan pasien akhirnya memerlukan lebih dari satu obat untuk mencapai kontrol tekanan darah yang adekuat. Dengan demikian, terapi kombinasi bukan langkah cadangan semata, tetapi bagian penting dari strategi tata

laksana hipertensi modern (World Health Organization [WHO], 2021; National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2019/updated 2026).

Prinsip utama dalam memilih kombinasi adalah menggabungkan obat yang bekerja melalui mekanisme berbeda tetapi saling melengkapi. Tujuannya adalah meningkatkan efektivitas penurunan tekanan darah, mengurangi kebutuhan dosis tinggi satu obat, dan menjaga tolerabilitas terapi. Karena itu, kombinasi yang dipilih harus rasional secara farmakologis, mudah dititrasi, dan aman untuk pemakaian jangka panjang. WHO secara khusus menyarankan kombinasi terapi, dengan preferensi pada single-pill combination, untuk meningkatkan kepatuhan dan persistensi pasien terhadap pengobatan (WHO, 2021).

Kombinasi yang paling banyak direkomendasikan sebagai dasar terapi adalah ACE inhibitor atau ARB + calcium channel blocker (CCB) serta ACE inhibitor atau ARB + diuretik tiazid atau tiazide-like. Dua kombinasi ini dianggap rasional karena menargetkan jalur fisiologis yang berbeda. ACE inhibitor atau ARB menekan sistem renin-angiotensin, CCB menurunkan resistensi vaskular perifer, dan diuretik menurunkan volume intravaskular serta membantu kontrol tekanan darah secara berkelanjutan. Dalam praktik, kedua kombinasi ini menjadi pilihan utama pada sebagian besar pasien yang membutuhkan dua obat (WHO, 2021; NICE, 2019/updated 2026).

Kombinasi ACE inhibitor atau ARB + CCB sangat berguna pada pasien yang membutuhkan kontrol tekanan darah yang kuat dengan profil metabolik yang baik. Regimen ini sering dipilih pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi, diabetes, atau kebutuhan terapi jangka panjang yang sederhana. Selain itu, kombinasi ini tersedia luas dalam bentuk satu tablet pada banyak sistem kesehatan, sehingga lebih mudah digunakan dan dapat membantu memperbaiki kepatuhan pasien. Dalam konteks farmakoterapi berbasis bukti, kombinasi ini sering menjadi pilihan awal yang kuat karena efektif, logis, dan mudah dipertahankan dalam jangka panjang (WHO, 2021).

Kombinasi ACE inhibitor atau ARB + diuretik tiazid atau tiazide-like juga penting, terutama pada pasien yang membutuhkan tambahan efek diuretik atau pada pasien yang tidak cocok menggunakan CCB. NICE menyebutkan bahwa jika terapi awal belum cukup terkontrol, maka obat kedua dapat berupa ACE inhibitor atau ARB yang ditambahkan ke CCB, atau sebaliknya. Bila CCB tidak dapat ditoleransi, diuretik tiazide-like dapat digunakan sebagai alternatif. Ini berarti pemilihan kombinasi harus tetap menyesuaikan karakteristik pasien, bukan hanya mengikuti urutan obat secara kaku (NICE, 2019/updated 2026).

Pada pasien yang belum mencapai target tekanan darah dengan dua obat, terapi dapat ditingkatkan menjadi kombinasi tiga obat, yaitu ACE inhibitor atau ARB + CCB + diuretik tiazide-like. NICE merekomendasikan kombinasi ini pada langkah berikutnya bila tekanan darah belum terkontrol pada step 2 treatment. Sebelum menaikkan terapi ke tiga obat, NICE juga menekankan pentingnya menilai apakah obat sudah diberikan pada dosis optimal yang dapat ditoleransi dan apakah pasien benar-benar patuh pada regimen yang sudah diresepkan. Pendekatan ini penting agar eskalasi terapi dilakukan secara rasional, bukan otomatis (NICE, 2019/updated 2026).

Pemilihan kombinasi juga harus mempertimbangkan kondisi klinis yang menyertai. Pada pasien dengan diabetes atau albuminuria, ACE inhibitor atau ARB sering lebih diutamakan sebagai salah satu komponen kombinasi karena manfaat perlindungan ginjalnya. Pada pasien usia lanjut atau hipertensi sistolik terisolasi, CCB sering menjadi mitra kombinasi yang sangat efektif. Sebaliknya, pada pasien dengan riwayat gout, hiponatremia, atau gangguan elektrolit, penggunaan diuretik perlu dipertimbangkan lebih hati-hati. Ini menunjukkan bahwa terapi kombinasi yang baik selalu berbasis pada profil pasien, bukan sekadar daftar obat yang tersedia (NICE, 2019/updated 2026; WHO, 2021).

Ada juga kombinasi yang tidak dianjurkan, terutama ACE inhibitor + ARB. Kombinasi ini tidak dipilih karena meningkatkan risiko hiperkalemia, hipotensi, dan penurunan fungsi ginjal, tanpa manfaat tambahan yang cukup untuk membenarkan risikonya. Dalam praktik klinik, bila pasien membutuhkan blokade sistem renin-angiotensin, dokter harus memilih salah satu, yaitu ACE inhibitor atau ARB, dan tidak menggunakannya secara bersamaan sebagai kombinasi rutin (NICE, 2019/updated 2026; WHO, 2021).

Selain isi kombinasi, bentuk sediaan juga penting. WHO menyarankan single-pill combination bila tersedia, karena regimen yang lebih sederhana cenderung meningkatkan kepatuhan pasien. Semakin sedikit jumlah tablet yang harus diminum, semakin besar peluang pasien untuk tetap patuh dalam jangka panjang. Dalam hipertensi, kepatuhan menjadi faktor yang sangat menentukan karena terapi biasanya berlangsung seumur hidup. Karena itu, pada pasien yang membutuhkan dua atau tiga obat, penggunaan kombinasi dalam satu tablet patut diprioritaskan bila sesuai dengan kebutuhan klinis dan tersedia dalam sistem layanan kesehatan setempat (WHO, 2021).

Secara praktis, pemilihan obat kombinasi pada hipertensi dapat diringkas sebagai berikut. Kombinasi awal yang paling rasional adalah ACE inhibitor/ARB + CCB atau ACE inhibitor/ARB + diuretik tiazid/tiazide-like. Jika dua obat belum cukup, lanjutkan ke kombinasi tiga obat dengan menambahkan komponen yang belum digunakan, yaitu CCB

## **BAB II**

atau diuretik tiazide-like. **Hindari kombinasi ACE inhibitor + ARB.** Pertimbangkan bentuk single-pill combination untuk memperbaiki kepatuhan. Selalu sesuaikan pemilihan kombinasi dengan usia, komorbid, fungsi ginjal, risiko efek samping, dan kemampuan pasien menjalani terapi jangka panjang (WHO, 2021; NICE, 2019/updated 2026).

### **C. Titiasi Dosis Antihipertensi**

Titiasi dosis antihipertensi adalah proses penyesuaian terapi secara bertahap untuk mencapai target tekanan darah dengan efek samping serendah mungkin. Dalam farmakoterapi berbasis bukti, titiasi tidak dilakukan secara acak. Titiasi harus mengikuti prinsip efektivitas, tolerabilitas, dan keamanan, serta mempertimbangkan seberapa jauh tekanan darah pasien dari target yang diinginkan. Pedoman WHO menyatakan bahwa terapi antihipertensi dapat dimulai dengan monoterapi, kombinasi dua obat, atau single-pill combination, sedangkan pedoman ESC 2024 menekankan pendekatan yang sederhana dan terstruktur untuk mempercepat pencapaian target tekanan darah.

Prinsip dasar titiasi adalah tidak terburu-buru menaikkan dosis tanpa evaluasi yang memadai, tetapi juga tidak menunda intensifikasi bila tekanan darah tetap belum terkontrol. NICE menekankan bahwa sebelum menaikkan terapi ke langkah berikutnya, klinisi perlu menilai apakah obat sudah diberikan pada dosis optimal yang masih dapat ditoleransi, apakah pasien patuh terhadap pengobatan, dan apakah hasil pengukuran tekanan darah sudah dikonfirmasi dengan cara yang tepat. Artinya, titiasi harus berbasis evaluasi klinis, bukan hanya berdasarkan satu kali angka tekanan darah di ruang praktik.

Pada pasien yang memulai terapi dengan satu obat, titiasi dapat dilakukan dengan dua pendekatan. Pertama, menaikkan dosis obat awal secara bertahap sampai dosis efektif yang masih dapat ditoleransi. Kedua, menambahkan obat kedua dari golongan lain bila penurunan tekanan darah dengan monoterapi tidak memadai atau bila peningkatan dosis justru berisiko menambah efek samping. Dalam praktik modern, pendekatan kedua sering lebih disukai karena kombinasi dua obat dosis rendah sering memberi penurunan tekanan darah yang lebih baik daripada memaksimalkan satu obat tunggal. Hal ini juga sejalan dengan rekomendasi WHO dan pembahasan guideline ESC 2024 yang mendukung penggunaan kombinasi sejak awal pada banyak pasien.

Pada pasien yang memulai terapi dengan kombinasi dua obat, titiasi biasanya dilakukan dengan menaikkan dosis kombinasi ke dosis yang lebih efektif bila pasien masih jauh dari target, atau dengan melanjutkan ke kombinasi tiga obat bila kontrol tekanan darah tetap belum tercapai. NICE menyusun langkah terapi secara bertahap, yaitu dari satu obat ke dua

obat, lalu ke tiga obat dengan kombinasi ACE inhibitor atau ARB + CCB + diuretik tiazide-like bila tekanan darah tetap belum terkontrol. Prinsip ini menunjukkan bahwa titrasi tidak hanya berarti menaikkan miligram obat, tetapi juga menaikkan intensitas regimen secara rasional dan bertahap.

Dalam praktik klinik, kenaikan dosis harus mempertimbangkan tolerabilitas masing-masing golongan. Pada ACE inhibitor atau ARB, titrasi perlu disertai pemantauan fungsi ginjal dan kalium karena risiko kenaikan kreatinin dan hiperkalemia. Pada CCB dihidropiridin, peningkatan dosis dapat memperbesar risiko edema perifer, flushing, sakit kepala, dan palpitasi. Pada diuretik tiazid atau tiazide-like, kenaikan dosis harus diikuti evaluasi natrium, kalium, fungsi ginjal, dan asam urat karena risiko gangguan elektrolit meningkat seiring dosis. Karena itu, titrasi yang baik selalu berjalan bersama monitoring klinis dan laboratorik yang sesuai.

Salah satu prinsip penting dalam titrasi adalah lebih baik menambah obat kedua sebelum memaksimalkan dosis obat pertama pada banyak pasien, terutama bila target tekanan darah masih cukup jauh. Ringkasan visual NICE untuk hipertensi juga menekankan bahwa pemberian obat kedua sering lebih rasional daripada terus menaikkan dosis satu obat, karena tambahan efek penurunan tekanan darah dari dosis tinggi tunggal sering terbatas sementara efek samping justru meningkat. Pendekatan ini sangat penting dalam hipertensi kronik, karena keberhasilan terapi tidak hanya bergantung pada potensi obat, tetapi juga pada kemampuan pasien untuk bertahan menggunakan regimen tersebut dalam jangka panjang.

Titrasi juga harus mempertimbangkan waktu evaluasi. Setelah memulai obat baru atau setelah menaikkan dosis, tekanan darah perlu dievaluasi ulang secara teratur untuk menilai respons terapi. NICE merekomendasikan penggunaan tekanan darah klinik untuk memantau terapi, dan bila pasien ingin melakukan pemantauan mandiri, home blood pressure monitoring dapat digunakan dengan edukasi yang memadai. Ini penting karena keputusan titrasi yang baik perlu didasarkan pada pola tekanan darah yang lebih stabil, bukan pada variasi sesaat.

Pada pasien usia lanjut, pasien frail, atau pasien dengan gejala hipotensi postural, titrasi perlu dilakukan lebih hati-hati. NICE menyarankan pengukuran tekanan darah duduk dan berdiri pada pasien dengan diabetes tipe 2, gejala hipotensi postural, atau usia 80 tahun ke atas. ESC 2024 juga menekankan bahwa target tekanan darah yang lebih intensif tetap harus mempertimbangkan tolerabilitas. Dengan demikian, titrasi pada kelompok rentan harus

lebih konservatif, dengan fokus pada keselamatan dan gejala pasien, bukan sekadar pencapaian angka target secepat mungkin.

Bila pasien telah mencapai kombinasi tiga obat pada dosis optimal yang masih dapat ditoleransi tetapi tekanan darah tetap belum terkontrol, maka pasien perlu dievaluasi sebagai kemungkinan hipertensi resisten. NICE menempatkan kondisi ini pada tahap terapi lanjutan, dan sebelum menambah obat lain, klinisi harus memastikan kepatuhan, mengevaluasi kemungkinan white-coat effect dengan ABPM atau HBPM, menilai asupan garam, serta meninjau obat lain yang dapat meningkatkan tekanan darah. Jadi, kegagalan mencapai target setelah titrasi maksimal bukan alasan untuk terus menaikkan obat tanpa evaluasi penyebab yang mendasari.

Secara praktis, titrasi dosis antihipertensi dapat diringkas dalam alur berikut. Pertama, mulai dengan obat lini pertama atau kombinasi dua obat sesuai profil pasien. Kedua, evaluasi tekanan darah, kepatuhan, dan efek samping setelah terapi dimulai. Ketiga, bila tekanan darah belum mencapai target, naikkan dosis ke tingkat efektif yang masih dapat ditoleransi atau tambahkan obat dari golongan lain yang rasional. Keempat, bila dua obat belum cukup, lanjutkan ke tiga obat inti. Kelima, bila tiga obat dosis optimal masih belum berhasil, evaluasi hipertensi resisten sebelum menambah agen lain. Pendekatan bertahap ini sesuai dengan prinsip guideline modern, yaitu sederhana, aman, dan berorientasi pada hasil klinis jangka panjang.

## **D. Monitoring Efek Samping Antihipertensi**

Subbab Monitoring efek samping antihipertensi merupakan bagian penting dari farmakoterapi berbasis bukti karena keberhasilan terapi tidak hanya ditentukan oleh penurunan tekanan darah, tetapi juga oleh keamanan penggunaan obat dalam jangka panjang. Dalam praktik klinik, obat yang efektif dapat menjadi tidak optimal bila menimbulkan hipotensi simptomatik, gangguan elektrolit, penurunan fungsi ginjal, bradikardia, atau edema perifer yang mengganggu kepatuhan pasien. Karena itu, monitoring harus dilakukan secara sistematis sejak sebelum terapi dimulai, saat titrasi dosis, dan selama pemeliharaan jangka panjang (McEvoy et al., 2024; World Health Organization [WHO], 2021; National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2026).

Secara umum, komponen monitoring pada pasien hipertensi meliputi empat hal. Pertama, evaluasi klinis berupa tekanan darah, gejala hipotensi, pusing, sinkop, edema, palpitasi, batuk, atau kelemahan otot. Kedua, evaluasi laboratorik berupa kreatinin serum atau estimated glomerular filtration rate (eGFR), natrium, dan kalium, terutama pada pasien

yang memakai ACE inhibitor, ARB, diuretik, atau antagonis aldosteron. Ketiga, penilaian kepatuhan dan tolerabilitas obat. Keempat, identifikasi faktor risiko yang dapat memperbesar efek samping, seperti usia lanjut, penyakit ginjal kronik, diabetes, dehidrasi, penggunaan NSAID, serta penggunaan obat lain yang memengaruhi kalium atau denyut jantung (Mancia et al., 2023; NICE, 2026; WHO, 2021).

Pada semua pasien, monitoring gejala hipotensi simptomatik perlu menjadi prioritas awal. Gejala seperti pusing saat berdiri, lemas, penglihatan kabur, jatuh, atau sinkop dapat menandakan bahwa penurunan tekanan darah terlalu cepat atau terlalu besar. NICE merekomendasikan pengukuran tekanan darah dalam posisi berbaring atau duduk dan kemudian berdiri pada pasien dengan gejala hipotensi postural, pasien usia 80 tahun ke atas, serta pasien tertentu seperti penderita diabetes tipe 2. Bila tekanan sistolik turun 20 mmHg atau lebih, atau diastolik turun 10 mmHg atau lebih setelah berdiri, regimen obat harus ditinjau ulang. Ini penting terutama pada pasien frail dan usia lanjut, karena target terapi harus tetap memperhatikan tolerabilitas, bukan hanya angka tekanan darah (NICE, 2026; McEvoy et al., 2024).

Pada penggunaan ACE inhibitor dan ARB, monitoring utama adalah tekanan darah, kreatinin serum, eGFR, dan kalium. KDIGO 2024 menegaskan bahwa perubahan tekanan darah, kreatinin serum, dan kalium harus diperiksa dalam 2 sampai 4 minggu setelah inisiasi atau peningkatan dosis RAS inhibitor. KDIGO juga menyatakan bahwa terapi umumnya dapat diteruskan kecuali kreatinin meningkat lebih dari 30% dalam 4 minggu setelah memulai terapi atau setelah peningkatan dosis. Specialist Pharmacy Service menambahkan bahwa pada pasien hipertensi yang sudah stabil, natrium, kalium, dan fungsi ginjal perlu dipantau setidaknya setiap tahun, dan lebih sering pada pasien berisiko tinggi. Dengan demikian, monitoring ACE inhibitor atau ARB berfokus pada deteksi dini hiperkalemia dan penurunan fungsi ginjal yang bermakna secara klinis (KDIGO, 2024; Specialist Pharmacy Service [SPS], 2021).

Selain parameter laboratorium, efek samping klinis ACE inhibitor dan ARB juga harus dipantau. Batuk kering lebih sering dikaitkan dengan ACE inhibitor dan dapat menjadi alasan penghentian obat atau penggantian ke ARB. Hipotensi, terutama setelah dosis awal atau saat pasien mengalami dehidrasi, juga perlu diperhatikan. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, diabetes, atau penggunaan diuretik bersamaan, frekuensi monitoring harus lebih ketat karena risiko gangguan ginjal dan kalium lebih tinggi. Pendekatan ini sejalan dengan prinsip guideline modern yang menekankan individualisasi pengawasan, bukan pemantauan seragam untuk semua pasien (Mancia et al., 2023; KDIGO, 2024; SPS, 2021).

## **BAB II**

Pada calcium channel blocker golongan dihidropiridin, terutama amlodipine, efek samping yang paling sering dipantau adalah edema perifer, flushing, sakit kepala, palpitasi, dan pusing. Specialist Pharmacy Service menjelaskan bahwa semua CCB dapat menyebabkan edema perifer, termasuk edema pergelangan kaki, dan efek ini dapat mengganggu kepatuhan pasien. Risiko edema tampak lebih tinggi pada perempuan, pasien usia lanjut, pasien dengan gagal jantung, serta pada penggunaan dosis yang lebih tinggi. Karena itu, monitoring klinis pada pasien pengguna CCB harus mencakup pertanyaan spesifik tentang bengkak pada tungkai, rasa berat pada kaki, dan perubahan aktivitas harian akibat edema (SPS, 2022; McEvoy et al., 2024).

Bila edema perifer akibat CCB muncul, langkah monitoring tidak cukup hanya mencatat keluhan. Klinisi perlu menilai derajat edema, menyingkirkan penyebab lain seperti gagal jantung atau penyakit vena, lalu meninjau apakah dosis perlu diturunkan, apakah obat perlu diganti, atau apakah kombinasi dengan ACE inhibitor atau ARB dapat membantu menurunkan edema pada sebagian pasien. NICE juga menyebut edema sebagai alasan klinis yang valid untuk mengganti CCB dengan diuretik tiazide-like pada terapi hipertensi. Ini menunjukkan bahwa monitoring efek samping harus selalu dihubungkan dengan keputusan penyesuaian terapi, bukan berhenti pada dokumentasi keluhan saja (SPS, 2022; NICE, 2026).

Pada diuretik tiazid dan tiazide-like, monitoring fokus pada natrium, kalium, fungsi ginjal, asam urat, serta gejala klinis seperti lemas, kram, haus, dan hipotensi. NICE CKS menegaskan bahwa kadar kalium plasma perlu dipantau sebelum terapi dimulai dan secara teratur selama terapi, termasuk pada minggu pertama pada pasien tertentu. Literatur observasional dan meta-analisis juga menunjukkan bahwa tiazid berhubungan dengan hiponatremia dan hipokalemia, khususnya pada pasien usia lanjut. Karena itu, pasien yang memakai indapamide, chlorthalidone, atau hydrochlorothiazide memerlukan evaluasi elektrolit yang terjadwal, terutama setelah inisiasi dan setelah titrasi dosis (NICE CKS, n.d.; Clayton et al., 2006; Whelton et al., 2018).

Gangguan metabolik akibat diuretik juga tidak boleh diabaikan. Hiponatremia dapat muncul dengan gejala lelah, bingung, mual, atau jatuh. Hipokalemia dapat menimbulkan kelemahan otot, kram, atau gangguan irama jantung pada pasien rentan. Hiperurisemia perlu dipertimbangkan pada pasien dengan riwayat gout. Oleh sebab itu, monitoring pada pengguna diuretik tidak boleh hanya fokus pada angka tekanan darah. Evaluasi harus aktif mencari perubahan klinis dan laboratorik yang bisa berkembang perlahan tetapi bermakna. Pada pasien usia lanjut, risiko ini meningkat, sehingga interval kontrol sebaiknya lebih rapat

setelah obat dimulai atau dosis diubah (Clayton et al., 2006; Burnier & Egan, 2019; NICE CKS, n.d.).

Pada beta-blocker, efek samping yang perlu dipantau terutama adalah bradikardia, kelelahan, intoleransi aktivitas, pusing, dan kadang gangguan tidur atau disfungsi seksual. Walau beta-blocker tidak lagi dipakai sebagai lini pertama rutin pada semua pasien hipertensi, golongan ini masih sering digunakan pada pasien dengan penyakit jantung koroner, aritmia, atau gagal jantung tertentu. Karena itu, pemantauan denyut nadi, tekanan darah, gejala intoleransi olahraga, dan kemungkinan bronkospasme pada pasien rentan tetap penting. Monitoring klinis harus lebih intensif pada awal terapi dan saat titrasi dosis, terutama bila beta-blocker diberikan bersama obat lain yang juga menurunkan denyut jantung (Mancia et al., 2023; Farzam & Jan, 2023).

Pada pasien dengan hipertensi resisten yang mendapat spironolactone sebagai obat tambahan, monitoring harus lebih ketat lagi. Risiko utama adalah hiperkalemia dan penurunan fungsi ginjal, terutama bila spironolactone digunakan bersama ACE inhibitor atau ARB. NICE CKS menyebut fungsi ginjal dan elektrolit, terutama kalium, harus diukur sebelum terapi dimulai. Artikel ESC CardioPractice juga menekankan bahwa spironolactone tidak cocok pada pasien dengan eGFR kurang dari 30 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> atau kalium serum di atas 4,5 mmol/L, dan kombinasi dengan obat penghambat sistem renin-angiotensin perlu kehati-hatian karena dapat menyebabkan hiperkalemia serius. Dengan demikian, pemantauan spironolactone harus mencakup kalium, kreatinin, eGFR, gejala lemah, aritmia, dan status hidrasi (NICE CKS, n.d.; Youssef & Böhm, 2024).

Selain monitoring per golongan obat, monitoring tekanan darah sendiri tetap menjadi bagian dari evaluasi efek samping. Tekanan darah yang turun terlalu jauh dapat memicu dizziness, jatuh, gangguan perfusi ginjal, dan penghentian obat oleh pasien. NICE merekomendasikan review tahunan bagi semua dewasa dengan hipertensi untuk memantau tekanan darah, gejala, gaya hidup, dan terapi. Pada fase awal atau setelah perubahan regimen, evaluasi perlu dilakukan lebih cepat. Home blood pressure monitoring juga dapat membantu menilai respons terapi dan mendeteksi apakah keluhan pasien berkaitan dengan episode hipotensi di luar klinik (NICE, 2026; McEvoy et al., 2024).

# Referensi

- Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, C., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Coca, A., Desormais, I., Eijkelkamp, W. B. A., Filipovsky, J., Heagerty, A. M., Hering, D., ... Williams, B. (2023). 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 41(12), 1874-2071.
- McEvoy, J. W., McCarthy, C., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M., Ceconi, C., Christodorescu, R. M., Daskalopoulou, S. S., Ferro, C., Gerds, E., Hanssen, H., Lauder, L., McManus, R., Molloy, G., Rahimi, K., Touyz, R. M., Tsilimingas, N., Visseren, F. L. J., Zamorano, J. L., ... Mach, F. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2026). Hypertension in adults: Diagnosis and management (NG136).
- World Health Organization. (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. World Health Organization.
- Burnier, M., & Egan, B. M. (2019). Redefining diuretics use in hypertension: Why select a thiazide-like diuretic? *Journal of Hypertension*, 37(8), 1574-1586.
- Clayton, J. A., Rodgers, S., Blakey, J., Avery, A., & Hall, I. P. (2006). Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61(1), 87-95.
- Farzam, K., & Jan, A. (2023). Beta blockers. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes. (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, 105(4 Suppl), S117-S314.
- Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, C., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Coca, A., Desormais, I., Eijkelkamp, W. B. A., Filipovsky, J., Heagerty, A. M., Hering, D., ... Williams, B. (2023). 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 41(12), 1874-2071.

- McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M., Ceconi, C., Christodorescu, R. M., Daskalopoulou, S. S., Ferro, C., Gerds, E., Hanssen, H., Lauder, L., McManus, R., Molloy, G., Rahimi, K., Touyz, R. M., Tsilimingas, N., Visseren, F. L. J., Zamorano, J. L., ... Mach, F. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2026). Hypertension in adults: Diagnosis and management (NG136). NICE.
- NICE Clinical Knowledge Summaries. (n.d.). Hypertension: Thiazide-like diuretics, prescribing information. NICE.
- Specialist Pharmacy Service. (2021, June 24). ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers monitoring. NHS Specialist Pharmacy Service.
- Specialist Pharmacy Service. (2022, September 26). Managing peripheral oedema caused by calcium channel blockers. NHS Specialist Pharmacy Service.
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S. C., Jr., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., Sr., ... Wright, J. T., Jr. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension*, 71(6), e13-e115.
- Youssef, G., & Böhm, M. (2024). What is new in resistant hypertension? *ESC CardioPractice*.