

Comprehensive Review of Antihypertensive Therapy: Pathophysiology, Diagnosis, and Management

Alana Akmal Yuar^{1*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : October 15th, 2025

Revised : October 24th, 2025

Accepted : October 26th, 2025

*Corresponding Author: **Alana Akmal Yuar**, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;
Email: alanayr6@gmail.com

Abstract: Hypertension is fundamentally defined as a medical condition characterized by persistent elevations in systemic blood pressure. Various approaches to address hypertension include pharmacological and non-pharmacological therapies. This literature review aims to comprehensively review antihypertensive therapy: pathophysiology, diagnosis, and management. This article was compiled using a literature review method and developed using the PRISMA approach. The findings indicate that hypertension therapy can be carried out in two ways: pharmacological and non-pharmacological. Non-pharmacological therapy through lifestyle interventions is not only effective in lowering blood pressure but also provides overall health benefits. The main components of non-pharmacological interventions include dietary modification, physical activity, weight management, and cessation of detrimental habits such as smoking and excessive alcohol consumption. Pharmacological therapy is based on two main factors: blood pressure levels and the patient's total cardiovascular risk profile. Modern treatment strategies strongly recommend the use of combination therapy as an initial step in most patients. The recommended combination is a renin-angiotensin system (RAS) blocker (ACE inhibitor or ARB) with a calcium channel blocker (CCB) or a diuretic. A new and emerging pharmacological approach is more comprehensive RAAS inhibition. In conclusion, hypertension therapy can be carried out in 2 ways, namely non-pharmacological therapy and pharmacological therapy.

Keywords: Antihypertensive, non-pharmacological therapy, pharmacological therapy.

Pendahuluan

Hipertensi secara fundamental didefinisikan sebagai suatu kondisi medis yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistemik secara persisten (Goorani *et al.*, 2025). Sebagian besar pedoman klinis, termasuk yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), menyepakati bahwa diagnosis hipertensi ditegakkan apabila tekanan darah sistolik (TDS) pada pemeriksaan berulang menunjukkan nilai ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik (TDD) ≥ 90 mmHg (PERKI, 2015). Definisi ini juga diperkuat

dalam konteks klinis akut, di mana kondisi krisis hipertensi diidentifikasi pada nilai tekanan darah yang jauh lebih tinggi, yaitu TDS >180 mmHg dan/atau TDD >120 mmHg (Panggabean, 2023).

Hipertensi diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan derajat keparahannya untuk keperluan prognosis dan penentuan strategi tatalaksana. Klasifikasi ini memungkinkan klinisi untuk melakukan stratifikasi risiko kardiovaskular pada pasien. Pedoman PERKI (2015) mengadopsi sistem klasifikasi yang membagi tingkat tekanan darah menjadi beberapa kategori, mulai dari optimal hingga hipertensi derajat 3.

Klasifikasi ini tidak hanya relevan untuk orang dewasa tetapi juga menjadi acuan dalam mengidentifikasi risiko pada populasi yang lebih muda, di mana hipertensi primer menjadi bentuk yang dominan (Litwin and Kulaga, 2021). Seiring perkembangan bukti klinis, pendekatan klasifikasi pun berevolusi. Pedoman *European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2024, misalnya, menyederhanakan kategorisasi menjadi *non-elevated* (<120/70 mmHg), *elevated* (120-139/70-89 mmHg), dan *hypertension* ($\geq$ 140/90 mmHg) untuk mempermudah keputusan terapi farmakologis (McCarthy *et al.*, 2024).

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular yang memiliki prevalensi tertinggi yang didiagnosa di fasilitas kesehatan dengan jumlah kasus mencapai 185.857. Prevalensi hipertensi di Indonesia pada umur $\geq$ 18 tahun sebesar 34,1% dengan penderita hipertensi tertinggi di Kalimantan selatan sebesar 44,1% sedangkan untuk Sulawesi selatan menempati urutan ke 13 tertinggi dengan 31,9 % (Ainurrafiq *et al.*, 2019). Berdasarkan jenis kelamin Prevalensi hipertensi pada perempuan cenderung lebih tinggi daripada laki-laki dengan dan prevalensi hipertensi di perkotaan cenderung lebih tinggi daripada di pedesaan. Prevalensi hipertensi di Indonesia pada kelompok usia 15-24 tahun adalah 13,2% pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 20,1%, kelompok umur 35-44 tahun 31,6% usia 45-54 tahun 45,3%, usia 55-64 tahun 55,2% untuk usia 65-74 tahun 63,2% sedangkan lebih dari 75 tahun adalah 69,5%, dengan prevalensi yang tinggi tersebut hipertensi yang tidak disadari jumlahnya bisa lebih tinggi lagi (Ainurrafiq *et al.*, 2019).

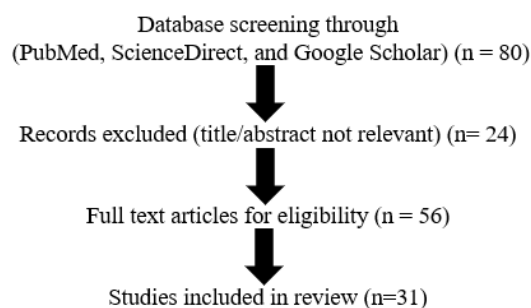
Selama ini, untuk mengatasi hipertensi dapat dilakukan berbagai upaya yaitu dapat dilakukan pengendalian tekanan darah dengan cara pemberian terapi non farmakologis. Terapi farmakologi berupa pemberian obat dengan Jenis-jenis medikasi antihipertensi meliputi diuretik, penyekat betaadregenik atau beta-blocker, vasodilator, penyekat saluran kalsium dan penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) (Lauren *et al.*, 2017). Tujuan terapi hipertensi adalah mencegah komplikasi, menurunkan kejadian kardiovaskular, serebrovaskular, dan renovaskular, dengan kata lain menurunkan

efek terkanan darah tinggi terhadap kerusakan end-organ.

Secara umum, target tekanan darah yang harus dicapai adalah 140/90 mmHg, sedangkan untuk pasien diabetes atau dengan penyakit ginjal kronik (chronic kidney diseases, CKD), target tekanan darah adalah 130/80 mmHg (JNC 7, ESC/ESH). Melihat kejadian tersebut, menandakan bahwa masyarakat perlu mengetahui lebih lanjut terkait dengan terapi hipertensi. Mengacu pada persmasalahan tersebut, penulis tertarik melakukan studi literature review terkait dengan tinjauan komprehensif terapi antihipertensi: patofisiologi, diagnosis, dan penatalaksanaan.

Bahan dan Metode

Penulisan artikel ini menggunakan metode *Literature Review* dan disusun dengan pendekatan PRISMA. Artikel yang digunakan sebagai literatur review dicari melalui situs database seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan kata kunci “terapi antihipertensi, patofisiologi antihipertensi, diagnosis hipertensi, dan penatalaksanaan hipertensi”. Kriteria inklusi terdiri dari penelitian asli, *literature review*, atau meta analisis terkait patofisiologi, diagnosis, penatalaksanaan hipertensi.



Gambar 1. Bagan PRISMA

Kriteria eksklusi terdiri dari artikel yang tidak relevan dan terbit lebih dari 10 tahun terakhir. Awalnya diperoleh sebanyak 80 artikel, kemudian dilakukan penyaringan judul dan abstrak, dikeluarkan sebanyak 24 artikel, dan menyisahkan 56 artikel untuk melakukan penyaringan secara keseluruhan. Tahap *eligibility*, sebanyak 26 artikel tidak memenuhi kriteria, sehingga artikel yang memenuhi inklusi

hanya 30 artikel. Alur seleksi disajikan dalam bagan PRISMA pada gambar 1. Selanjutnya, data dianalisis dengan *thematic analysis* mengacu pada 3 tema utama yaitu patofisiologi, diagnosis, dan penatalaksanaan.

Hasil dan Pembahasan

Patofisiologi

Peran sentral ginjal dan homeostasis natrium

Ginjal memegang peranan fundamental dalam regulasi tekanan darah jangka panjang, terutama melalui mekanisme *pressure natriuresis* yang dikemukakan oleh Guyton (Harrison *et al.*, 2021). Mekanisme ini memastikan bahwa peningkatan tekanan arteri akan memicu ekskresi natrium dan air untuk menormalkan kembali volume cairan tubuh dan tekanan darah. Pada individu dengan hipertensi, kurva *pressure natriuresis* ini bergeser ke kanan, yang berarti dibutuhkan tingkat tekanan darah yang lebih tinggi untuk mengekskresikan jumlah natrium yang sama. Pergeseran ini sering kali menjadi dasar dari fenomena sensitivitas garam (*salt sensitivity*), di mana asupan natrium yang tinggi gagal diimbangi dengan vasodilatasi perifer yang memadai, sehingga menyebabkan retensi natrium dan peningkatan tekanan darah (Harrison *et al.*, 2021; Litwin and Kulaga, 2021).

Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) merupakan titik krusial dalam patofisiologi ini. Ginjal, sebagai respons terhadap penurunan tekanan perfusi atau stimulasi simpatis, melepaskan renin yang memulai kaskade pembentukan angiotensin II (Ang II). Ang II adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang pelepasan aldosteron, yang selanjutnya meningkatkan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal (Harrison *et al.*, 2021; Gallo and Savoia, 2024). Aldosteron tidak hanya bekerja di ginjal; reseptor mineralokortikoid (*mineralocorticoid receptor* - MR) diekspresikan di berbagai jaringan, termasuk pembuluh darah, jantung, dan sel-sel imun. Aktivasi MR di luar ginjal ini berkontribusi terhadap fibrosis vaskular, disfungsi endotel, dan inflamasi, yang secara kolektif meningkatkan resistansi vaskular perifer (Harrison *et al.*, 2021). Lebih jauh lagi, pemahaman modern menunjukkan bahwa

natrium dapat terakumulasi di interstisial kulit dan jaringan lain, bertindak sebagai reservoir yang dapat mengaktifkan sel-sel imun seperti makrofag dan sel T, memperkuat respons pro-inflamasi dan pro-hipertensi (Harrison *et al.*, 2021; Litwin and Kulaga, 2021).

Disfungsi vaskular dan aktivasi sistem saraf simpatis

Di sisi lain dari persamaan tekanan darah ($\text{Tekanan Darah} = \text{Curah Jantung} \times \text{Resistansi Vaskular Total}$), peningkatan resistansi vaskular total (TPR) menjadi ciri khas hipertensi pada orang dewasa. Fenomena ini berakar pada disfungsi vaskular yang mencakup perubahan struktural dan fungsional. Secara struktural, terjadi proses *remodeling* pada arteri resistansi kecil, seperti yang dijelaskan oleh Folkow, di mana dinding pembuluh darah menebal dan lumen menyempit, sehingga secara permanen meningkatkan resistansi terhadap aliran darah (Harrison *et al.*, 2021; Litwin and Kulaga, 2021). Secara fungsional, disfungsi endotel menjadi pusat perhatian, ditandai dengan penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), sebuah vasodilator endogen yang krusial. Penurunan NO ini, ditambah dengan peningkatan mediator vasokonstriktor seperti endotelin-1, menggeser keseimbangan ke arah vasokonstriksi (Gallo and Savoia, 2024). Peningkatan kekakuan arteri (*arterial stiffness*) pada pembuluh darah besar seperti aorta juga berkontribusi dengan meningkatkan tekanan nadi dan beban hemodinamik pada jantung, yang memicu hipertrofi ventrikel kiri (Litwin and Kulaga, 2021).

Disfungsi vaskular ini sangat dipengaruhi oleh aktivitas sistem saraf simpatis (SNS) yang berlebihan. Overaktivitas SNS merupakan temuan umum pada pasien hipertensi, yang dimanifestasikan oleh peningkatan denyut jantung dan vasokonstriksi perifer (Litwin, 2024). Aktivasi SNS dapat berasal dari pusat, di mana area otak seperti *lamina terminalis* yang tidak memiliki sawar darah otak yang sempurna dapat dirangsang langsung oleh Ang II dan natrium dalam sirkulasi (Harrison, Coffman and Wilcox, 2021). Sinyal eferen dari otak ini kemudian meningkatkan pelepasan norepinefrin di ujung saraf perifer, yang bekerja pada reseptor

adrenergik di otot polos pembuluh darah untuk menyebabkan vasokonstriksi. Selain itu, SNS juga secara langsung merangsang ginjal untuk melepaskan renin dan meningkatkan reabsorpsi natrium, menciptakan hubungan timbal balik yang memperkuat siklus hipertensi (Harrison *et al.*, 2021).

Stres oksidatif dan aktivasi sistem imun sebagai mekanisme terintegrasi

Stres oksidatif dan inflamasi kini diakui sebagai mekanisme terintegrasi yang menghubungkan berbagai komponen dalam mosaik patofisiologi hipertensi. Peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS), seperti superoksida, merupakan konsekuensi dari stimulasi oleh Ang II dan aktivitas SNS yang berlebihan (Harrison *et al.*, 2021). Sumber utama ROS dalam konteks ini adalah enzim NADPH oksidase yang terdapat di pembuluh darah, ginjal, dan otak. ROS secara langsung merusak fungsi vaskular dengan menginaktivasi NO, sehingga mengurangi vasodilatasi yang dimediasi endotel. Selain itu, ROS juga berfungsi sebagai molekul sinyal intraseluler yang mempromosikan proliferasi sel otot polos vaskular, deposisi matriks ekstraseluler, dan fibrosis, yang semuanya berkontribusi pada *remodeling* vaskular dan kekakuan arteri (Harrison *et al.*, 2021; Gallo and Savoia, 2024).

Kaitan antara stres oksidatif dan hipertensi menjadi lebih jelas melalui perannya dalam mengaktivasi sistem imun. ROS dapat mengoksidasi lipid dan protein, membentuk *neoantigens* seperti *isolevuglandin adducts*. *Neoantigens* ini kemudian diproses oleh sel penyaji antigen (*antigen-presenting cells*), seperti sel dendritik, yang selanjutnya mengaktivasi sel T dari sistem imun adaptif. Sel T yang teraktivasi, terutama sel T-helper 17 (Th17) yang memproduksi sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-17A (IL-17A), bermigrasi ke organ target seperti ginjal dan dinding pembuluh darah. Di lokasi tersebut, IL-17A dapat mengganggu penanganan natrium oleh tubulus ginjal dan mempromosikan disfungsi vaskular serta fibrosis (Harrison *et al.*, 2021). Proses ini menunjukkan bahwa hipertensi esensial memiliki komponen autoimun, di mana sistem imun yang seharusnya melindungi tubuh justru

berkontribusi dalam mempertahankan tekanan darah tinggi dan menyebabkan kerusakan organ jangka Panjang (Litwin, 2024).

Diagnosis

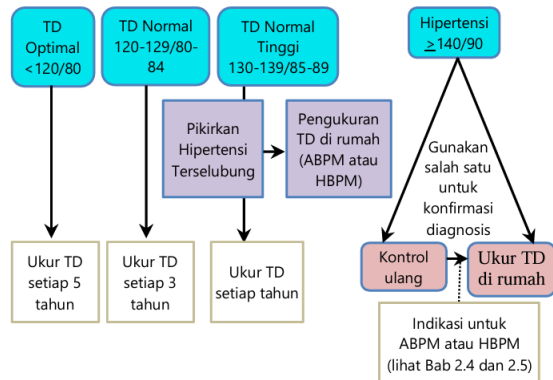
Hipertensi, yang sering dijuluki sebagai *silent killer*, merupakan kondisi klinis yang penegakannya memerlukan pendekatan sistematis dan komprehensif. Diagnosis tidak hanya bergantung pada satu kali pengukuran tekanan darah yang tinggi, tetapi melibatkan serangkaian evaluasi untuk mengonfirmasi peningkatan tekanan darah yang persisten, mengidentifikasi kerusakan organ target, dan menyingkirkan penyebab sekunder. Proses diagnosis yang akurat menjadi fondasi utama dalam menentukan strategi penatalaksanaan yang efektif untuk mencegah morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (PERHI, 2019). Sebagian besar pasien hipertensi primer bersifat asimtomatik pada tahap awal, sehingga manifestasi klinis sering kali baru muncul setelah terjadi kerusakan organ yang dimediasi oleh hipertensi atau *Hypertension-Mediated Organ Damage (HMOD)*. Oleh karena itu, diagnosis dini melalui penapisan dan prosedur yang terstandarisasi memegang peranan krusial.

Kriteria diagnosis dan prosedur pengukuran tekanan darah

Secara konsensus, diagnosis hipertensi ditegakkan apabila tekanan darah sistolik (TDS) ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik (TDD) ≥ 90 mmHg pada pengukuran berulang di fasilitas layanan Kesehatan (PERKI, 2015; PERHI, 2019). Pedoman internasional terbaru juga mempertahankan ambang batas ini sebagai definisi utama hipertensi untuk keputusan klinis awal (McCarthy *et al.*, 2024; Johnson *et al.*, 2025). Konsensus Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (2019) mengklasifikasikan hipertensi menjadi beberapa derajat, mulai dari normal-tinggi (TDS 130–139 mmHg dan/atau TDD 85–89 mmHg), hipertensi derajat 1 (TDS 140–159 mmHg dan/atau TDD 90–99 mmHg), hingga hipertensi derajat 3 (TDS ≥ 180 mmHg dan/atau TDD ≥ 110 mmHg).

Akurasi dalam pengukuran tekanan darah adalah pilar utama diagnosis. Berbagai pedoman menekankan pentingnya prosedur

standar untuk meminimalkan kesalahan pengukuran (PERHI, 2019). Sebelum pengukuran, pasien dianjurkan untuk beristirahat tenang selama minimal 5 menit di ruangan yang nyaman, tidak mengonsumsi kafein atau merokok setidaknya 30 menit sebelumnya, dan tidak dalam kondisi cemas atau kesakitan. Posisi pasien harus duduk dengan punggung bersandar, kedua kaki menapak di lantai tanpa disilangkan, dan lengan ditopang setinggi jantung. Penggunaan manset dengan ukuran yang sesuai dengan lingkaran lengan atas (LLA) adalah mutlak; ukuran manset yang terlalu kecil akan memberikan hasil yang lebih tinggi palsu, sementara manset yang terlalu besar akan memberikan hasil yang lebih rendah palsu. Pengukuran idealnya dilakukan sebanyak tiga kali dengan interval 1-2 menit, dan nilai yang dicatat adalah rata-rata dari dua pengukuran terakhir (PERHI, 2019). Pada kunjungan pertama, pengukuran wajib dilakukan pada kedua lengan, dan lengan dengan hasil tekanan darah yang lebih tinggi digunakan sebagai acuan untuk pengukuran selanjutnya.



Gambar 2. Diagnosis Hipertensi (PERHI, 2019)
Peran pengukuran tekanan darah di luar klinik

Keterbatasan pengukuran di klinik, yang rentan terhadap fenomena *white coat hypertension* (hipertensi jas putih) dan gagal mendeteksi *masked hypertension* (hipertensi terselubung), mendorong rekomendasi kuat untuk menggunakan metode pengukuran di luar klinik (McCarthy *et al.*, 2024; Johnson *et al.*, 2025). Terdapat dua metode utama: *Home Blood Pressure Monitoring (HBPM)* atau pemantauan tekanan darah di rumah, dan *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*

(*ABPM*) atau pemantauan tekanan darah ambulatori.

HBPM dilakukan oleh pasien secara mandiri menggunakan alat osilometer digital yang tervalidasi. Prosedur standar menganjurkan pengukuran dilakukan pada pagi hari (setelah buang air kecil, sebelum sarapan dan minum obat) dan malam hari (sebelum tidur) selama 3 hingga 7 hari berturut-turut. Setiap sesi terdiri dari dua kali pengukuran dengan jeda satu menit. Rata-rata dari seluruh pengukuran (setelah mengabaikan hasil hari pertama) digunakan untuk evaluasi. Metode ini terbukti meningkatkan kepatuhan pasien dan memberikan gambaran tekanan darah yang lebih representatif dalam kehidupan sehari-hari (PERHI, 2019).

Sementara itu, ABPM dianggap sebagai metode yang lebih akurat untuk konfirmasi diagnosis karena mampu merekam tekanan darah selama 24 jam, termasuk saat pasien tidur. Alat ini secara otomatis mengukur tekanan darah setiap 20-30 menit pada siang hari dan 30-60 menit pada malam hari. ABPM sangat berharga untuk mengidentifikasi pola sirkadian tekanan darah, seperti ada atau tidaknya penurunan tekanan darah pada malam hari (*night-time dipping*), yang memiliki implikasi prognostik penting. Pasien dengan pola *non-dipping* atau *reverse dipping* (peningkatan tekanan darah pada malam hari) memiliki risiko kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi (McCarthy *et al.*, 2024). Perlu dicatat bahwa ambang batas diagnostik untuk pengukuran di luar klinik lebih rendah dibandingkan pengukuran di klinik, seperti yang ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 1. Batasan Tekanan Darah untuk Diagnosis Hipertensi Berdasarkan Metode Pengukuran

Kategori	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
TD Klinik	≥ 140	dan/atau ≥ 90
ABPM (Rerata 24 jam)	≥ 130	dan/atau ≥ 80
ABPM (Rerata siang hari)	≥ 135	dan/atau ≥ 85
ABPM (Rerata malam hari)	≥ 120	dan/atau ≥ 70
HBPM	≥ 135	dan/atau ≥ 85

Konfirmasi diagnosis hipertensi, kecuali pada kasus hipertensi berat (derajat 3) atau adanya bukti HMOD yang jelas, tidak boleh didasarkan pada satu kali kunjungan. Diperlukan pengukuran berulang dalam rentang beberapa minggu hingga bulan, atau dikonfirmasi dengan HBPM atau ABPM untuk memastikan diagnosis yang akurat sebelum memulai terapi (Johnson *et al.*, 2025).

Evaluasi klinis dan laboratorium untuk menilai kerusakan organ target

Setelah diagnosis hipertensi ditegakkan, evaluasi klinis yang komprehensif menjadi tahap selanjutnya yang tak terpisahkan. Tujuannya adalah untuk mengidentifikasi faktor risiko kardiovaskular lain, menapis kemungkinan hipertensi sekunder, dan yang terpenting, mendeteksi keberadaan *Hypertension-Mediated Organ Damage (HMOD)* secara subklinis. Kehadiran HMOD secara signifikan meningkatkan stratifikasi risiko pasien, bahkan pada hipertensi derajat 1, dan mengindikasikan perlunya intervensi yang lebih agresif (PERKI, 2015; PERHI, 2019).

Manifestasi klinis awal hipertensi sering kali tidak ada, namun evaluasi dapat mengungkap tanda-tanda kerusakan organ. Pemeriksaan laboratorium dasar memegang peranan sentral dalam evaluasi awal ini (Aralica *et al.*, 2023). Pemeriksaan yang direkomendasikan meliputi hemoglobin dan hematokrit, glukosa puasa atau HbA1c, profil lipid (kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida), elektrolit (kalium dan natrium), asam urat, dan kreatinin serum untuk menghitung estimasi laju filtrasi glomerulus (*estimated Glomerular Filtration Rate* atau eGFR). Selain itu, urinalisis lengkap dengan rasio albumin-kreatinin (*Albumin-to-Creatinine Ratio* atau ACR) sangat penting untuk mendeteksi kerusakan ginjal dini (PERHI, 2019; Aralica *et al.*, 2023). Peningkatan ACR (mikroalbuminuria) atau penurunan eGFR <60 mL/min/1.73m² merupakan indikator kuat adanya nefropati hipertensif.

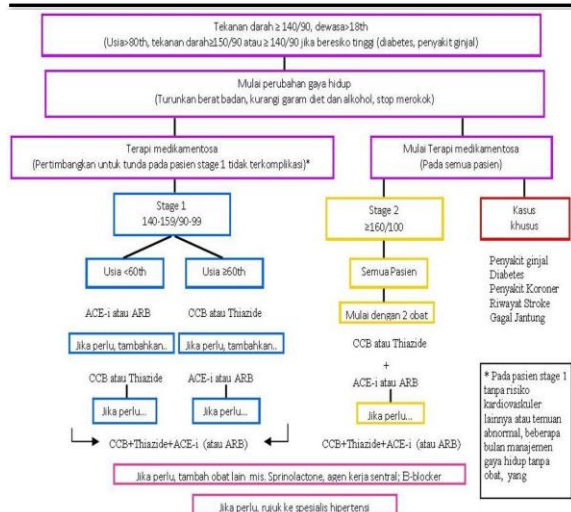
Pemeriksaan penunjang lainnya melengkapi evaluasi diagnostik. Elektrokardiogram (EKG) 12 sadapan adalah pemeriksaan dasar yang wajib dilakukan untuk menapis hipertrofi ventrikel kiri (*Left*

Ventricular Hypertrophy atau LVH), yang merupakan manifestasi HMOD pada jantung dan prediktor kuat kejadian kardiovaskular di masa depan. Kriteria seperti indeks Sokolow-Lyon atau voltase Cornell dapat digunakan untuk diagnosis LVH melalui EKG (PERHI, 2019). Pemeriksaan funduskopi diindikasikan untuk mendeteksi retinopati hipertensi, terutama pada pasien dengan hipertensi derajat 2 atau 3. Temuan seperti perdarahan retina, *exudates*, atau papiledema menandakan hipertensi berat atau maligna.

Kasus tertentu atau jika terdapat abnormalitas pada pemeriksaan dasar, pemeriksaan lanjutan seperti ekokardiografi untuk evaluasi struktur dan fungsi jantung yang lebih detail, atau USG karotis untuk melihat ketebalan intima-media dan plak aterosklerosis, dapat dipertimbangkan (McCarthy *et al.*, 2024). Dengan demikian, diagnosis hipertensi adalah sebuah proses dinamis yang mengintegrasikan pengukuran tekanan darah yang akurat dengan evaluasi klinis dan laboratorium yang cermat untuk memberikan gambaran risiko pasien secara menyeluruh.

Manajemen dan tata Laksana

Manajemen dan tata laksana hipertensi merupakan pilar utama dalam pengendalian penyakit kardiovaskular secara global. Tujuan utamanya adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan tekanan darah tinggi melalui pendekatan yang komprehensif, mencakup intervensi non-farmakologis dan farmakologis (PERKI, 2015). Seiring dengan perkembangan bukti klinis, strategi penatalaksanaan hipertensi terus mengalami evolusi, bergerak menuju pendekatan yang lebih personal dan berbasis risiko. Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019 oleh Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI) menekankan pentingnya sintesis dari berbagai panduan internasional dengan mempertimbangkan kondisi lokal di Indonesia (PERHI, 2019). Hal ini sejalan dengan pandangan bahwa meskipun terdapat panduan global, penerapan di tingkat nasional memerlukan adaptasi terhadap faktor demografis, sosial ekonomi, dan sistem kesehatan yang ada.



Gambar 5. Algoritma Tata Laksana Hipertensi (PERHI, 2019)

Intervensi non-farmakologis: fondasi manajemen hipertensi

Intervensi gaya hidup merupakan fondasi dari seluruh strategi penatalaksanaan hipertensi dan direkomendasikan untuk semua pasien, terlepas dari derajat hipertensi atau tingkat risiko kardiovaskular (McCarthy *et al.*, 2024). Pendekatan ini tidak hanya efektif dalam menurunkan tekanan darah tetapi juga memberikan manfaat kesehatan secara keseluruhan. Komponen utama dari intervensi non-farmakologis meliputi modifikasi diet, aktivitas fisik, manajemen berat badan, dan penghentian kebiasaan merugikan seperti merokok dan konsumsi alkohol berlebih (Johnson *et al.*, 2025).

Modifikasi diet, terutama pembatasan asupan natrium, merupakan salah satu intervensi paling efektif. Konsensus PERHI (2019) merekomendasikan asupan natrium tidak lebih dari 2 gram per hari (setara dengan 5-6 gram NaCl atau satu sendok teh garam dapur). Rekomendasi ini didukung oleh bukti kuat yang menunjukkan hubungan linear antara asupan garam dan tekanan darah (Goorani *et al.*, 2025). Selain itu, peningkatan asupan kalium melalui konsumsi buah dan sayuran juga dianjurkan, karena terbukti memiliki efek antihipertensi (McEvoy *et al.*, 2024). Diet yang dianjurkan adalah pola makan seimbang seperti diet *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) atau diet Mediterania, yang kaya akan buah, sayuran, biji-bijian, dan produk susu rendah lemak (Johnson *et al.*, 2025).

Penurunan berat badan pada individu dengan kelebihan berat badan atau obesitas juga sangat ditekankan, karena setiap penurunan 1 kg berat badan dapat menurunkan tekanan darah sekitar 1 mmHg (PERHI, 2019). Aktivitas fisik teratur, seperti latihan aerobik intensitas sedang minimal 30 menit selama 5-7 hari per minggu, juga merupakan komponen krusial yang dapat menurunkan tekanan darah secara signifikan (PERHI, 2015).

Inisiasi dan strategi terapi farmakologis

Keputusan untuk memulai terapi farmakologis didasarkan pada dua faktor utama: tingkat tekanan darah dan profil risiko kardiovaskular total pasien. Konsensus PERHI (2019) menetapkan ambang batas untuk inisiasi obat pada tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg, dengan pertimbangan inisiasi lebih awal (pada tekanan darah normal-tinggi 130-139/85-89 mmHg) pada pasien dengan risiko kardiovaskular sangat tinggi, terutama yang sudah terbukti memiliki penyakit jantung koroner. Pendekatan ini menggarisbawahi pentingnya stratifikasi risiko menggunakan sistem seperti *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) untuk memandu keputusan klinis (PERHI, 2019).

Strategi pengobatan modern sangat menganjurkan penggunaan terapi kombinasi sebagai langkah awal pada sebagian besar pasien. Panduan ESC (McCarthy *et al.*, 2024) dan PERHI (2019) merekomendasikan inisiasi dengan kombinasi dua obat, idealnya dalam satu pil (*single-pill combination* atau SPC) untuk meningkatkan kepatuhan dan efektivitas. Kombinasi yang dianjurkan adalah penghambat sistem renin-angiotensin (*renin-angiotensin system* atau RAS blocker, yaitu ACE inhibitor atau ARB) dengan *calcium channel blocker* (CCB) atau diuretik (PERHI, 2019). Penggunaan monoterapi dipertimbangkan hanya untuk pasien hipertensi derajat 1 dengan risiko rendah (TDS <150 mmHg) atau pada populasi khusus seperti lansia yang sangat tua (≥ 80 tahun) atau pasien yang rapuh (*frail*) (PERHI, 2019).

Jika target tekanan darah tidak tercapai dengan kombinasi dua obat, langkah selanjutnya adalah meningkatkan menjadi kombinasi tiga obat, yaitu RAS blocker, CCB, dan diuretik. Pemilihan jenis obat juga

dipengaruhi oleh ada atau tidaknya komorbiditas. Misalnya, pada pasien dengan penyakit jantung koroner, *beta-blocker* menjadi pilihan utama, sedangkan pada pasien dengan penyakit ginjal kronik dan proteinuria, *RAS blocker* sangat direkomendasikan karena efek renoprotektifnya (PERKI, 2015).

Target tekanan darah dan manajemen kondisi khusus

Penentuan target tekanan darah dalam pengobatan hipertensi telah menjadi subjek diskusi dan penelitian yang intensif. Konsensus PERHI (2019) merekomendasikan target umum $<140/90$ mmHg, namun dengan target yang lebih rendah yaitu $<130/80$ mmHg pada sebagian besar pasien jika dapat ditoleransi, terutama pada pasien dengan diabetes, penyakit ginjal kronik, penyakit jantung koroner, atau riwayat stroke. Namun, target ini tidak boleh lebih rendah dari $120/70$ mmHg. Pada populasi lansia (usia 65-80 tahun), target TDS direkomendasikan antara $130-139$ mmHg, dan pada usia >80 tahun, target TDS dapat lebih tinggi, yaitu <150 mmHg dengan pertimbangan kondisi klinis individual (PERHI, 2019). Panduan ESC terbaru (McCarthy *et al.*, 2024) bahkan merekomendasikan target yang lebih agresif, yaitu rentang TDS $120-129$ mmHg untuk sebagian besar orang dewasa yang menerima pengobatan, asalkan dapat ditoleransi.

Manajemen hipertensi pada kondisi khusus seperti kehamilan memerlukan pendekatan yang berbeda. Pada kehamilan, obat-obatan seperti *ACE inhibitor* dan ARB dikontraindikasikan karena bersifat fetotoksik. Pilihan obat yang aman meliputi metildopa, labetalol, dan nifedipin, dengan target tekanan darah yang lebih permisif untuk menjamin perfusi plasenta yang adekuat (PERHI, 2019). Kondisi lain yang memerlukan perhatian khusus adalah hipertensi resisten, yang didefinisikan sebagai tekanan darah yang tetap di atas target meskipun telah menggunakan tiga jenis antihipertensi dari golongan berbeda (termasuk diuretik) dalam dosis optimal. Pada kasus ini, penambahan spironolakton seringkali efektif dan direkomendasikan setelah menyingkirkan penyebab sekunder dan memastikan kepatuhan pasien (PERHI, 2019).

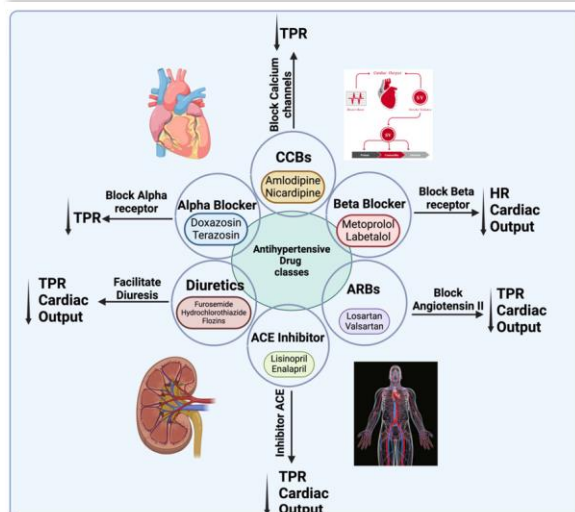
Pendekatan presisi, yang

mempertimbangkan faktor genetik dan molekuler individu (*precision hypertension*), merupakan arah masa depan dalam tata laksana hipertensi, meskipun saat ini aplikasinya dalam praktik klinis masih terbatas (Dzau and Hodgkinson, 2024). Inovasi seperti denervasi arteri renalis (*renal artery denervation*) juga menjadi opsi untuk kasus hipertensi resisten tertentu, meskipun penggunaannya masih terbatas dalam konteks penelitian atau di pusat-pusat khusus (PERHI, 2019).

Perbandingan terapi antihipertensi

Pedoman klinis internasional merekomendasikan beberapa kelas utama sebagai terapi lini pertama, yaitu diuretik *thiazide* atau sejenis *thiazide*, *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEi), *angiotensin receptor blocker* (ARB), dan *calcium channel blocker* (CCB) (Chen *et al.*, 2021; Carey, Moran and Whelton, 2022). Meskipun pedoman seringkali menempatkan kelas-kelas ini pada pijakan yang setara untuk memulai terapi pada pasien tanpa komorbiditas spesifik, bukti-bukti dari uji klinis dan studi observasional terus menunjukkan adanya perbedaan subtil namun signifikan dalam hal luaran klinis, tolerabilitas, dan efek pleiotropik.

Beberapa tahun terakhir, paradigma terapi hipertensi telah bergeser dari monoterapi menuju terapi kombinasi dosis rendah sejak awal, terutama dalam bentuk *single-pill combination* (SPC), untuk meningkatkan efikasi, kepatuhan, dan pencapaian target tekanan darah yang lebih cepat (Coca *et al.*, 2024). Di Indonesia, sebuah studi menunjukkan tingginya penggunaan CCB (khususnya amlodipine) baik sebagai monoterapi di fasilitas kesehatan primer maupun dalam kombinasi di rumah sakit, yang menggarisbawahi pentingnya evaluasi rasionalitas penggunaan obat di berbagai tingkat layanan kesehatan (Sitorus and Simatupang, 2023).



Gambar 6. Klasifikasi obat Antihipertensi
(Goorani *et al.*, 2025)

Mekanisme kerja dan target fisiologis

Perbedaan mendasar antar kelas obat antihipertensi terletak pada target molekuler dan jalur fisiologis yang mereka pengaruhi, yang pada akhirnya menentukan profil efikasi dan keamanannya.

Obat-obatan Konvensional

Diuretik *thiazide*, seperti *hydrochlorothiazide* dan *chlorthalidone*, bekerja dengan menghambat ko-transporter natrium-klorida di tubulus distal ginjal. Hal ini menyebabkan peningkatan ekskresi natrium dan air, yang pada awalnya menurunkan volume plasma dan curah jantung. Namun, efek penurunan tekanan darah jangka panjang utamanya disebabkan oleh penurunan resistensi vaskular perifer melalui mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami (Carey, Moran and Whelton, 2022; Reinhart *et al.*, 2023).

Di sisi lain, ACEi (misalnya, *lisinopril*, *enalapril*) dan ARB (misalnya, *candesartan*, *losartan*) secara spesifik menargetkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), jalur neurohormonal kunci dalam regulasi tekanan darah. ACEi menghambat enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, sebuah vasokonstriktor poten. Sementara itu, ARB secara selektif memblokir reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1), sehingga mencegah efek vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, dan stimulasi simpatis yang dimediasi oleh angiotensin II (Chen *et al.*,

2021; Carnovale *et al.*, 2023). Meskipun keduanya bekerja pada jalur yang sama, ACEi juga meningkatkan kadar bradikinin dengan menghambat degradasinya. Peningkatan bradikinin ini dapat berkontribusi pada vasodilatasi tambahan namun juga bertanggung jawab atas efek samping batuk kering yang khas (Chen *et al.*, 2021).

Calcium channel blocker (CCB), seperti *amlodipine*, bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel otot polos vaskular dan sel miokardial melalui kanal kalsium tipe-L. Blokade ini menyebabkan relaksasi otot polos arteri, yang mengakibatkan vasodilatasi dan penurunan resistensi vaskular perifer (Huang *et al.*, 2024). Mekanisme ini secara langsung menurunkan tekanan darah tanpa memengaruhi volume cairan atau RAAS secara primer.

Terakhir, *beta-blocker* (BB), yang kini sering dianggap sebagai terapi lini kedua kecuali ada indikasi spesifik (misalnya, penyakit jantung iskemik atau gagal jantung), bekerja dengan memblokir reseptor beta-adrenergik. Hal ini menyebabkan penurunan denyut jantung, kontraktilitas miokard, dan pelepasan renin oleh ginjal (Abuhasira *et al.*, 2025). Masing-masing mekanisme ini memberikan dasar untuk memahami perbedaan efektivitas dan profil efek samping yang akan dibahas lebih lanjut. Sebagai tambahan, beberapa obat menunjukkan efek pada fungsi endotel, yang diukur dengan *flow-mediated vasodilation* (FMD). Sebuah meta-analisis jejaring menunjukkan bahwa kombinasi ARB dan CCB, serta monoterapi ACEi, merupakan yang paling efektif dalam meningkatkan FMD, menandakan adanya perbaikan fungsi endotel yang melampaui sekadar penurunan tekanan darah (Ding *et al.*, 2016).

Pendekatan farmakologis baru dan yang sedang berkembang

Seiring dengan meningkatnya pemahaman tentang patofisiologi hipertensi, terutama hipertensi resisten, target-target farmakologis baru telah dieksplorasi. Salah satu fokus utamanya adalah penghambatan RAAS yang lebih komprehensif (Kario *et al.*, 2024). *Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists* (nsMRA) seperti *finerenone* dan *esaxerenone* menawarkan

alternatif dari MRA steroid (spironolactone, eplerenone) dengan selektivitas yang lebih tinggi dan afinitas yang kuat terhadap reseptor mineralokortikoid, namun dengan risiko efek samping terkait hormon seks yang lebih rendah (Schinzari *et al.*, 2025). Selain itu, *aldosterone synthase inhibitors* (ASI) seperti *baxdrostat* dan *lorundrostat* bekerja lebih hulu dengan menghambat produksi aldosteron secara langsung, menawarkan potensi inhibisi yang lebih lengkap terhadap efek aldosteron (Coca *et al.*, 2024; Schinzari *et al.*, 2025).

Pendekatan yang paling inovatif dalam menargetkan RAAS adalah inhibisi sintesis angiotensinogen (AGT) di hepar menggunakan terapi berbasis RNA. *Small interfering RNA* (siRNA) seperti *zilebesiran* dirancang untuk mendegradasi mRNA AGT, sehingga mengurangi produksi prekursor tunggal dari semua peptida angiotensin. Strategi ini menjanjikan penurunan tekanan darah yang poten dan sangat tahan lama, dengan potensi administrasi hanya beberapa kali dalam setahun, yang dapat secara drastis meningkatkan kepatuhan (Huang *et al.*, 2024).

Target lain di luar RAAS juga sedang dikembangkan. *Endothelin receptor antagonists* (ERA) seperti *aprocitentan*, yang memblokir reseptor untuk endotelin-1 (vasokonstriktor endogen paling poten), telah menunjukkan efikasi pada hipertensi resisten. Selain itu, obat yang awalnya dikembangkan untuk diabetes, seperti *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors* (SGLT-2i) dan *glucagon-like peptide-1 receptor agonists* (GLP-1RA), telah menunjukkan efek penurunan tekanan darah yang bermakna secara klinis (Schiffirin and Fisher, 2024). SGLT-2i bekerja melalui natriuresis dan diuresis osmotik, sementara GLP-1RA memiliki mekanisme pleiotropik termasuk natriuresis, vasodilatasi, dan penurunan berat badan (Huang *et al.*, 2024; Schinzari *et al.*, 2025). Mekanisme-mekanisme baru ini membuka jalan untuk terapi yang lebih bertarget, terutama bagi populasi pasien dengan hipertensi yang sulit dikontrol.

Efektivitas dalam menurunkan tekanan darah

Meskipun semua kelas obat antihipertensi lini pertama efektif dalam

menurunkan tekanan darah, terdapat variabilitas dalam potensi dan respons antar individu. Sebuah meta-analisis oleh Reinhart *et al.*, (2023) yang membandingkan diuretik *thiazide* secara langsung dengan kelas lain menemukan bahwa diuretik menurunkan tekanan darah sistolik (SBP) secara signifikan lebih besar dibandingkan *beta-blocker* (selisih rata-rata -2.94 mmHg), CCB (-1.36 mmHg), dan ACEi (-2.39 mmHg). Hal ini menunjukkan bahwa dalam hal potensi penurunan SBP sebagai monoterapi, diuretik *thiazide* memiliki keunggulan. Namun, praktik klinis modern dan pedoman terbaru semakin menekankan penggunaan terapi kombinasi sejak awal untuk sebagian besar pasien. Hal ini didasari oleh bukti kuat bahwa kombinasi dua obat dari kelas yang berbeda menghasilkan penurunan tekanan darah yang lima kali lebih besar daripada menggandakan dosis monoterapi (Smith and Jacksonville, 2020; Coca *et al.*, 2024).

Respons individu terhadap obat sangat bervariasi, sebuah fenomena yang dieksplorasi secara mendalam dalam studi PHYSIC oleh Sundström *et al.*, (2023). Studi *crossover* berulang ini menunjukkan adanya heterogenitas yang substansial dalam respons tekanan darah terhadap empat obat yang berbeda (*lisinopril*, *candesartan*, *hydrochlorothiazide*, dan *amlodipine*). Studi ini mengestimasi bahwa pemilihan obat yang dipersonalisasi berpotensi memberikan penurunan SBP tambahan sebesar rata-rata 4.4 mmHg (Sundström *et al.*, 2023), menegaskan bahwa obat yang "terbaik" dapat berbeda untuk setiap pasien. Studi oleh Abuhassira *et al.* (2025) juga menemukan bahwa dalam pengaturan dunia nyata, diuretik *thiazide* dan *beta-blocker* menunjukkan tingkat kontrol tekanan darah yang serupa dan sedikit lebih baik dibandingkan ACEi/ARB dan CCB pada 3-12 bulan setelah inisiasi terapi.

Dalam konteks terapi kombinasi, studi TOPSPIN menunjukkan bahwa pada populasi Asia Selatan, tiga kombinasi ganda yang berbeda (*amlodipine-perindopril*, *perindopril-indapamide*, dan *amlodipine-indapamide*) menghasilkan penurunan tekanan darah ambulatori (-14/8 mmHg) dan tekanan darah kantor (-30/14 mmHg) yang sama besar dan signifikan, dengan tingkat kontrol tercapai

pada sekitar 70% partisipan (Prabhakaran *et al.*, 2025). Ini menunjukkan bahwa selama komponen obat bersifat komplementer (misalnya, RAAS-blocker dengan CCB atau diuretik), pilihan spesifik di antara kombinasi yang direkomendasikan mungkin tidak sepenting keputusan untuk menggunakan terapi kombinasi itu sendiri. Strategi ini memungkinkan pencapaian target tekanan darah lebih cepat, yang terbukti berhubungan dengan luaran kardiovaskular yang lebih baik dalam jangka panjang (Coca *et al.*, 2024).

Efek kardioprotektif dan pengaruh terhadap luaran klinis

Manfaat utama terapi antihipertensi adalah pengurangan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Meskipun penurunan tekanan darah *per se* adalah pendorong utama manfaat ini, perbandingan langsung antar kelas obat menunjukkan adanya perbedaan dalam pencegahan luaran spesifik (Coca *et al.*, 2024). Meta-analisis Cochrane oleh Reinhart *et al.* (2023) memberikan data komparatif yang kuat dari uji klinis acak. Dibandingkan dengan *beta-blocker*, diuretik *thiazide* secara signifikan mengurangi kejadian kardiovaskular total. Ketika dibandingkan dengan CCB, diuretik *thiazide* secara signifikan mengurangi insiden gagal jantung sebesar 26% (RR 0.74) dan kejadian kardiovaskular total sebesar 7% (RR 0.93), meskipun tidak ada perbedaan signifikan dalam mortalitas total, *stroke*, atau penyakit jantung koroner (PJK). Temuan mengenai gagal jantung ini sangat penting, karena mengindikasikan bahwa CCB mungkin kurang protektif terhadap perkembangan gagal jantung dibandingkan diuretik.

Perbandingan antara diuretik *thiazide* dan ACEi menunjukkan hasil yang lebih seimbang. Diuretik *thiazide* sedikit lebih unggul dalam mengurangi *stroke* sebesar 11% (RR 0.89), namun tidak ada perbedaan signifikan pada luaran kardiovaskular lainnya (Reinhart *et al.*, 2023). Perbandingan antara ACEi dan ARB oleh Chen *et al.* (2021) dalam sebuah studi kohort multinasional yang besar tidak menemukan perbedaan signifikan dalam efektivitas untuk luaran primer seperti infark miokard akut, gagal jantung, *stroke*, atau kejadian kardiovaskular komposit. Ini

mendukung anggapan bahwa kedua kelas obat ini memiliki efikasi kardioprotektif yang setara, setidaknya pada tingkat kelas obat.

Studi observasional skala besar oleh Abuhasira *et al.* (2025) memberikan perspektif dunia nyata yang penting. Dalam kohort mereka, penggunaan *beta-blocker* sebagai terapi lini pertama dikaitkan dengan risiko kejadian kardiovaskular mayor (MACE) yang lebih tinggi (HR 1.44) dibandingkan dengan diuretik *thiazide*. Sebaliknya, ACEi/ARB (HR 1.13) dan CCB (HR 1.10) tidak menunjukkan perbedaan risiko yang signifikan secara statistik dibandingkan *thiazide*. Hasil yang kurang baik dari *beta-blocker* ini konsisten dengan beberapa pedoman yang tidak lagi merekomendasikannya sebagai terapi lini pertama universal (Carey *et al.*, 2022; Coca *et al.*, 2024). Studi ini juga menyoroti bahwa pada pasien berusia di bawah 50 tahun, *thiazide* dikaitkan dengan luaran yang lebih baik dibandingkan semua kelas lainnya. Secara keseluruhan, meskipun penurunan tekanan darah adalah mediator utama, pilihan kelas obat tampaknya memengaruhi risiko luaran kardiovaskular tertentu, dengan diuretik menunjukkan profil yang kuat terutama dalam pencegahan gagal jantung.

Profil efek samping, tolerabilitas, dan kepatuhan

Tolerabilitas dan profil efek samping adalah faktor kunci dalam kepatuhan (*adherence*) dan persistensi jangka panjang, yang pada akhirnya menentukan keberhasilan terapi. Setiap kelas antihipertensi memiliki profil efek samping yang khas. Diuretik *thiazide* berisiko menyebabkan gangguan elektrolit seperti hipokalemia, hiponatremia, dan hiperurisemia, serta dapat memengaruhi metabolisme glukosa dan lipid (Carey *et al.*, 2022). Namun, meta-analisis oleh Reinhart *et al.*, (2023) menunjukkan bahwa diuretik *thiazide* memiliki tingkat penghentian obat akibat efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan *beta-blocker*, CCB, dan ACEi, menunjukkan bahwa diuretik dosis rendah umumnya ditoleransi dengan baik.

ACEi dikenal dengan efek samping batuk kering yang dimediasi oleh bradikinin. Selain itu, ACEi dapat menyebabkan *angioedema*, sebuah efek samping yang jarang namun

berpotensi mengancam jiwa (Chen *et al.*, 2021). Studi komparatif oleh Chen *et al.* (2021) secara definitif menunjukkan bahwa ARB memiliki profil keamanan yang lebih unggul daripada ACEi. Pasien yang menggunakan ARB memiliki risiko *angioedema*, batuk, pankreatitis, dan perdarahan gastrointestinal yang secara signifikan lebih rendah. Temuan ini memberikan argumen kuat untuk lebih memilih ARB daripada ACEi sebagai penghambat RAAS lini pertama.

CCB, terutama golongan dihidropiridin seperti *amlodipine*, sering dikaitkan dengan edema perifer, sakit kepala, dan *flushing* (Carey *et al.*, 2022). Penggunaan terapi kombinasi dapat memitigasi beberapa efek samping ini; misalnya, penambahan penghambat RAAS (ACEi/ARB) dapat mengurangi kejadian edema yang diinduksi CCB dengan menyeimbangkan vasodilatasi arteriolar dan venular (Coca *et al.*, 2024). *Beta-blocker* dapat menyebabkan kelelahan, bradikardia, dan disfungsi ereksi. *Beta-blocker* yang lipofilik juga dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan efek samping neuropsikiatrik seperti gangguan tidur dan depresi (Carnovale *et al.*, 2023).

Kepatuhan terhadap pengobatan merupakan tantangan besar dalam manajemen hipertensi. Terapi kombinasi, terutama dalam bentuk SPC, terbukti secara konsisten meningkatkan kepatuhan dan persistensi pengobatan dibandingkan dengan kombinasi pil terpisah (*free-equivalent combination*). Sebuah meta-analisis yang komprehensif menunjukkan bahwa SPC meningkatkan kepatuhan sebesar 78% dan persistensi sebesar 87% (Coca *et al.*, 2024). Peningkatan kepatuhan ini, yang dimungkinkan oleh pengurangan jumlah pil harian, secara langsung berkorelasi dengan kontrol tekanan darah yang lebih baik dan penurunan kejadian kardiovaskular.

Pertimbangan klinis khusus

Pemilihan obat antihipertensi yang optimal haruslah bersifat individual, dengan mempertimbangkan berbagai faktor klinis.

Populasi khusus dan komorbiditas

Pedoman ACC/AHA menekankan pentingnya mempertimbangkan risiko penyakit

kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) secara keseluruhan saat memutuskan untuk memulai terapi. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD) dan proteinuria, ACEi atau ARB menjadi pilihan utama karena efek renoprotektifnya (Smith and Jacksonville, 2020; Carey *et al.*, 2022). Demikian pula, pada pasien dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF), ACEi/ARB dan *beta-blocker* merupakan landasan terapi karena manfaat mortalitasnya yang terbukti. Etnisitas juga menjadi pertimbangan penting; pasien berkulit hitam cenderung kurang responsif terhadap monoterapi penghambat RAAS dan menunjukkan respons yang lebih baik terhadap diuretik *thiazide* atau CCB (Smith and Jacksonville, 2020; Carey *et al.*, 2022).

Hipertensi Resisten

Hipertensi resisten, yang didefinisikan sebagai tekanan darah yang tetap di atas target meskipun menggunakan tiga obat antihipertensi dari kelas yang berbeda (termasuk diuretik) pada dosis optimal, merupakan tantangan klinis yang signifikan. Prevalensinya diperkirakan sekitar 10% dari populasi hipertensi (Schiffirin and Fisher, 2024). Penyebab yang mendasarinya seringkali multifaktorial, termasuk pseudo-resistensi akibat ketidakpatuhan atau "efek jas putih", serta penyebab sekunder seperti hiperaldosteronisme primer, yang prevalensinya bisa mencapai 25% pada kelompok ini.

Manajemen hipertensi resisten dimulai dengan mengonfirmasi diagnosis yang sebenarnya, mengoptimalkan terapi diuretik (seringkali dengan beralih ke diuretik sejenis *thiazide* yang lebih poten seperti *chlorthalidone* atau *indapamide*), dan kemudian menambahkan antagonis reseptor mineralokortikoid (MRA) seperti *spironolactone* sebagai obat lini keempat. Studi PATHWAY-2 menunjukkan superioritas *spironolactone* dibandingkan *add-on* lain pada populasi ini (Schiffirin and Fisher, 2024). Obat-obatan baru seperti *aproclitan* dan ASI juga menunjukkan potensi besar untuk populasi ini (Schinzari *et al.*, 2025).

Lansia, kerapuhan, dan deprescribing

Manajemen hipertensi pada lansia

memerlukan keseimbangan antara manfaat pencegahan kardiovaskular dan risiko efek samping seperti hipotensi ortostatik dan jatuh. Sebuah meta-analisis oleh Chaudhry *et al.*, (2024) mengonfirmasi efikasi obat antihipertensi pada populasi lansia (Chaudhry *et al.*, 2024). Namun, pada pasien yang sangat tua, rapuh, atau memiliki harapan hidup terbatas, konsep *deprescribing* (penghentian obat yang terencana dan diawasi) menjadi semakin relevan. Sebuah tinjauan Cochrane oleh Gnjdjic *et al.*, (2025) mengevaluasi penghentian obat antihipertensi pada orang tua.

Tinjauan tersebut menemukan bahwa menghentikan obat mungkin memiliki sedikit atau tidak ada perbedaan pada mortalitas, rawat inap, atau *stroke*, meskipun bukti yang ada memiliki kepastian rendah hingga sangat rendah. Namun, penghentian obat dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah (Reeve *et al.*, 2020). Keputusan untuk melakukan *deprescribing* harus sangat individual, melibatkan pengambilan keputusan bersama dengan pasien, dan memerlukan pemantauan tekanan darah yang cermat setelahnya.

Analisis komparatif dan sintesis

Perbandingan multidimensional ini, terlihat jelas bahwa tidak ada satu kelas obat antihipertensi pun yang secara universal superior untuk semua pasien. Namun, tren dan rekomendasi berbasis bukti yang kuat telah muncul. Pertama, pergeseran ke arah terapi kombinasi awal, idealnya dalam bentuk SPC, kini menjadi standar perawatan bagi sebagian besar pasien hipertensi. Strategi ini tidak hanya lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah tetapi juga secara signifikan meningkatkan kepatuhan, yang merupakan salah satu rintangan terbesar dalam manajemen hipertensi jangka panjang (Coca *et al.*, 2024).

Pilihan agen farmakologis, diuretik *thiazide* dosis rendah, yang seringkali kurang dimanfaatkan, menunjukkan profil yang sangat kuat baik sebagai monoterapi maupun sebagai komponen kombinasi. Mereka efektif, ditoleransi dengan baik, dan memiliki bukti kuat dalam mengurangi luaran kardiovaskular kunci seperti gagal jantung dan *stroke* (Reinhart *et al.*, 2023). Di antara penghambat RAAS, ACEi dan ARB menunjukkan efikasi

kardioprotektif yang setara. Namun, profil keamanan ARB yang secara signifikan lebih superior, menjadikannya pilihan yang lebih rasional sebagai terapi lini pertama (Chen *et al.*, 2021). CCB tetap menjadi pilihan yang sangat baik, terutama pada populasi tertentu dan sebagai komponen kombinasi yang sangat sinergis dengan penghambat RAAS. Sementara itu, peran *beta-blocker* sebagai terapi lini pertama untuk hipertensi esensial tanpa komplikasi semakin terbatas, mengingat bukti yang menunjukkan potensi luaran yang kurang menguntungkan (Abuhasira *et al.*, 2025).

Masa depan manajemen hipertensi akan semakin bergerak menuju pendekatan yang lebih presisi dan personal. Temuan dari studi seperti PHYSIC (Sundström *et al.*, 2023) yang menyoroti heterogenitas respons individu, serta perkembangan pesat obat-obatan baru yang menargetkan jalur spesifik seperti aldosteron, endotelin, dan bahkan sintesis angiotensinogen, membuka era baru dalam terapi hipertensi. Tantangannya adalah untuk mengidentifikasi fenotipe pasien yang akan mendapat manfaat paling besar dari setiap pendekatan, baik itu melalui biomarker, profil genetik, atau uji coba terapeutik individual, untuk benar-benar mengoptimalkan luaran kardiovaskular bagi setiap pasien.

Kesimpulan

Terapi hipertensi dapat dilakukan melalui 2 cara yaitu farmakologis dan non farmakologis. Terapi non farmakologi melalui intervensi gaya hidup karena tidak hanya efektif dalam menurunkan tekanan darah tetapi juga memberikan manfaat kesehatan secara keseluruhan. Komponen utama dari intervensi non-farmakologis meliputi modifikasi diet, aktivitas fisik, manajemen berat badan, dan penghentian kebiasaan merugikan seperti merokok dan konsumsi alkohol berlebihan. Terapi farmakologi didasarkan pada dua faktor utama: tingkat tekanan darah dan profil risiko kardiovaskular total pasien. Strategi pengobatan modern sangat menganjurkan penggunaan terapi kombinasi sebagai langkah awal pada sebagian besar pasien. Kombinasi yang dianjurkan adalah penghambat sistem renin-angiotensin (renin-angiotensin system atau RAS blocker, yaitu ACE

inhibitor atau ARB) dengan calcium channel blocker (CCB) atau diuretik. Pendekatan farmakologi baru dan yang sedang dikembangkan adalah penghambatan RAAS yang lebih komprehensif. Selain itu, hipertensi dapat diturunkan dengan mengonsumsi obat-obatan konvensional sesuai dengan anjuran dokter. Manfaat utama terapi antihipertensi adalah pengurangan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Meskipun penurunan tekanan darah per se adalah pendorong utama manfaat ini, perbandingan langsung antar kelas obat menunjukkan adanya perbedaan dalam pencegahan luaran spesifik

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Program Studi Pendidikan Dokter yang telah membantu dalam menyelesaikan artikel ini.

Referensi

- Abuhasira, R., Burrack, N., Turjeman, A., Patt, Y. S., Leibovici, L., & Grossman, A. (2025). Comparative analysis of first-line antihypertensive treatment classes. *The American Journal of Medicine*, 138(3), 449-457.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.10.016>.
- Ainurrafiq, A., Risnah, R., & Azhar, M. U. (2019). Terapi non farmakologi dalam pengendalian tekanan darah pada pasien hipertensi: Systematic review. *Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia (MPPKI)*, 2(3), 192-199.
- Aralica, M., Šupak-Smolčić, V., Honović, L., Franin, L., Šonjić, P., Šimac, M., ... & Poropat, N. (2023). Laboratory medicine in arterial hypertension. *Biochemia medica*, 33(1), 10-20.
<https://doi.org/10.11613/BM.2023.010501>.
- Carey, R.M., Moran, A.E. and Whelton, P.K. (2022) 'Treatment of Hypertension: A Review', *Jama*, 328(18), pp. 1849–1861. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.19590>.
- Carnovale, C., Perrotta, C., Baldelli, S., Cattaneo, D., Montrasio, C., Barbieri, S. S., ... & Pozzi, M. (2023). Antihypertensive drugs and brain function: mechanisms underlying therapeutically beneficial and harmful neuropsychiatric effects. *Cardiovascular research*, 119(3), 647-667.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvac110>.
- Chaudhry, R., Siddique, Y. A., Sebai, A., Moazam, M. M., Virk, G. S., Tamene, Y., & Hassouba, M. (2024). The efficacy of antihypertensive drugs in lowering blood pressure and cardiovascular events in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*, 16(1).
<https://doi.org/10.7759/cureus.52053>.
- Chen, R., Suchard, M. A., Krumholz, H. M., Schuemie, M. J., Shea, S., Duke, J., ... & Hripesak, G. (2021). Comparative first-line effectiveness and safety of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study. *Hypertension*, 78(3), 591-603.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.AHA.120.16667>.
- Coca, A., Whelton, S. P., Camafort, M., López-López, J. P., & Yang, E. (2024). Single-pill combination for treatment of hypertension: Just a matter of practicality or is there a real clinical benefit?. *European Journal of Internal Medicine*, 126, 16-25.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.04.011>.
- Ding, H., Liu, S., Zhao, K. X., Pu, J., Xie, Y. F., & Zhang, X. W. (2022). Comparative Efficacy of Antihypertensive Agents in Flow-Mediated Vasodilation of Patients with Hypertension: Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *International journal of hypertension*, 2022(1), 2432567.
- Dzau, V.J. and Hodgkinson, C.P. (2024) 'Precision Hypertension', *Hypertension*, 81(4), pp. 702–708. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.AHA.123.21710>.
- Gallo, G. and Savoia, C. (2024) 'Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment', *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms25126661>.
- Goorani, S., Zangene, S. and Imig, J.D. (2025) 'Hypertension: A Continuing Public

- Healthcare Issue', *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms26010123>.
- Harrison, D.G., Coffman, T.M. and Wilcox, C.S. (2021) 'Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond', *Circulation Research*, 128(7), pp. 847–863. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318082>.
- Huang, L., Zhang, Y., Xing, L., Li, P. Q., Chu, H. Q., He, C. X., ... & Cao, H. L. (2024). Pharmacological Research Progress of Novel Antihypertensive Drugs. *Discovery Medicine*, 36(184), 882-897. <https://doi.org/10.24976/discov.med.202436184.83>.
- Johnson, H. M., Shimbo, D., ... & Williamson, J. D. (2025). 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 152(11), e114-e218. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001356>.
- Kario, K., Okura, A., Hoshide, S., & Mogi, M. (2024). The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertension Research*, 47(5), 1099-1102. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01622-w>.
- Laurent, S. (2017). Antihypertensive drugs. *Pharmacological research*, 124, 116-125.
- Litwin, M. (2024) 'Pathophysiology of primary hypertension in children and adolescents', *Pediatric Nephrology*, 39(6), pp. 1725–1737. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06142-2>.
- Litwin, M. and Kułaga, Z. (2021) 'Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension', *Pediatric Nephrology*, 36(4), pp. 825–837. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>.
- McCarthy, C.P. et al. (2024) '2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension', *European Heart Journal*, 45(38), pp. 3912–4018. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>.
- Panggabean, M.S. (2023) 'Penatalaksanaan Hipertensi Emergensi, Continuing Medical Education', 50(2), pp. 82–91.
- PERHI (2019) 'Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019', *Indonesian Society Hipertensi Indonesia*, pp. 1–90.
- PERKI (2015) *Pedoman Tatalaksana Hipertensi Pada Penyakit Kardiovaskular*. 1st edn, Physical Review D. 1st edn. Available at: <https://doi.org/10.1103/PhysRevD.41.3348>.
- Prabhakaran, D., Roy, A., Chandrasekaran, A. M., Kondal, D., Mukherjee, S., Kiru, G., ... & Poulter, N. R. (2025). Comparison of dual therapies for hypertension treatment in India: a randomized clinical trial. *Nature Medicine*, 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03854-w>.
- Reeve, E., Jordan, V., Thompson, W., Sawan, M., Todd, A., Gammie, T. M., ... & Gnjjidic, D. (2020). Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012572.pub2>.
- Reinhart, M. et al. (2023) 'Diuréticos de primera línea versus otras clases de fármacos antihipertensivos para la hipertensión', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(7). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008161.pub3>. www.cochranelibrary.com.
- Schinzari, F., Montenero, R., Cardillo, C., & Tesauero, M. (2025). Emerging pharmacological approaches for the treatment of arterial hypertension. *Biomedicines*, 13(4), 790. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13040790>.
- Sitorus, T. and Simatupang, A. (2023) 'Comparison of antihypertensive drug utilization in community health centre and

- type B teaching hospital', *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(1), pp. 25–30. Available at: <https://doi.org/10.32734/idjpcr.v6i1.11198>
- 2.
- Smith, D.K. and Jacksonville, N.H. (2020) 'Managing Hypertension Using Combination Therapy', 101(6), pp. 341–349.
- Sundström, J. (2023). Heterogeneity in blood pressure response to 4 antihypertensive drugs. *Cardiology Research Review*, (108).
<https://doi.org/10.1001/jama.2023.3322>