

The Management of Hypertension to Prevent Stroke
Basjiruddin A
Dept. of Neurology Medical Faculty
University of Andalas / RS. DR. M Djamil Padang

Abstract

Internationally as in the US stroke is the third leading cause of death and adult disability. In 2004 the cost of stroke was estimated at US\$ 53,6 billion (direct and indirect) with a mean lifetime cost estimated at US\$ 140.048.

The global incidence of stroke will increase, since the number of people older than 65 years will rise from 390 million now to 800 million by 2025. Hypertension (HTN) is the most powerful modifiable risk factor for stroke in general population, affects approximately 50 million individuals in the US and about 1 billion world wide, including first ever and recurrent stroke. HTN is responsible for up 49% of stroke. It was 3-2 times more likely to experience stroke than non HTN, while the risk for pre-HTN was about 1,5 times. All forms of HTN, including isolated systolic, isolated diastolic and combined systolic and diastolic HTN are associated with increased risk of stroke. The relationship of blood pressure (BP) and stroke risk is continuous down to a BP of 115/75 mmHg.

Because of this continuum of risk, and because most strokes occur in individuals with mild HTN or even normal BP values, it is may be beneficial to begin to recognizing "pre-HTN" as stage in which early recognition and intervention can be initiated. The benefit of HTN treatment for primary prevention of stroke is clear. Choice of specific regimen must be individualized, but reduction in BP is generally more important than the specific agent used to achieve this goal.

In clinical trials, anti hypertensive therapy has been associated with 35% to 40% mean reductions in stroke incidence. Recent clinical trials have demonstrated that effective BP control can be achieved in most patients with HTN, but the majority will require more than one BP lowering agents to control BP. Some evidence suggest that certain agents, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers may have protective effects beyond BP lowering. "Overall, the degree of BP lowering is key". Therefore most classes of BP-lowering agents may be recommended at this point. Live style modification is appropriate at all levels of intervention.

Abstrak

Dalam skala internasional, sebagaimana di Amerika Serikat (AS), stroke merupakan penyebab kematian terbanyak ketiga dan kecacatan pada usia dewasa. Pada tahun 2004 pembiayaan untuk stroke diperkirakan mencapai 53,6 miliar dollar AS (secara langsung maupun tidak langsung) dengan pembiayaan kehidupan rata-rata sekitar 140.048 dollar AS.

Insiden stroke semakin meningkat secara global, karena jumlah penduduk berusia lebih dari 65 tahun juga mengalami peningkatan dari 390 juta pada saat sekarang menjadi 800 juta pada tahun 2025. Hipertensi (HTN) merupakan faktor risiko terkendali yang paling kuat terhadap stroke pada populasi secara, dimana sekitar 50 juta penduduk AS dan 1 miliar penduduk dunia menderita hipertensi, termasuk penderita stroke pertama atau yang sudah berulang. HTN berpengaruh terhadap lebih dari 49% kasus stroke. Penderita HTN berisiko menderita stroke 2-3 kali dibanding bukan penderita HTN, sedangkan risiko penderita pre-HTN sekitar 1,5 kali. Seluruh bentuk HTN, mencakup HTN sistolik terisolasi, diastolik terisolasi, dan kombinasi sistolik dan diastolik, berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya stroke. Hubungan antara tekanan darah (TD) dan risiko stroke cenderung pada level lebih rendah sampai pada TD 115/75 mmHg.

Disebabkan oleh rentang risiko ini semakin berlanjut, dan sebagian stroke bisa muncul pada individu dengan HTN ringan atau malah TD normal, adalah satu hal yang penting untuk mengenali "pre-HTN" sebagai suatu tahapan awal dalam mengetahui dan melakukan intervensi secara dini. Keuntungan dalam penatalaksanaan HTN sebagai pencegahan stroke primer sudah sangat jelas. Pemilihan pengobatan spesifik disesuaikan serta tergantung masing-masing individu, namun penurunan TD merupakan hal yang penting, daripada pemilihan obat yang spesifik, untuk mencapai sasaran.

Dalam sejumlah uji klinis, terapi antihipertensi berhubungan dengan penurunan insiden stroke rata-rata sebesar 35-40%. Uji klinis terbaru menunjukkan bahwa kontrol TD secara efektif dapat dicapai pada sebagian penderita HTN, tetapi kebanyakan memerlukan lebih dari satu jenis obat untuk mengontrol TD. Beberapa bukti menjelaskan bahwa obat-obat tertentu, seperti angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, dan calcium channel blocker, memiliki efek protektif bukan sekedar hanya

menurunkan TD. “Secara keseluruhan tingkat penurunan TD” merupakan kunci keberhasilan. Untuk itu, sejumlah golongan obat-obat penurun TD dapat direkomendasikan untuk tujuan ini. Modifikasi gaya hidup merupakan suatu hal yang sangat berperan dalam setiap intervensi.

Pendahuluan

Stroke tetap menjadi masalah kesehatan pokok dimana-mana. Diperkirakan lebih dari 700 ribu insiden stroke setiap tahunnya di AS, menyebabkan sekitar 160 ribu (20%) kasus meninggal setiap tahun, dan terdapat 4,8 juta penderita stroke yang masih hidup. Pada tahun 2004, pembiayaan hidup untuk stroke diperkirakan mencapai 53,6 miliar dollar AS, baik langsung maupun yang tidak langsung (seperti, kehilangan produktivitas) dengan pembiayaan hidup rata-rata sekitar 140.048 dollar AS.^{1,2}

Insiden yang lebih tinggi ditemukan pada populasi berkulit hitam. Proyeksi terbaru kuat indikasi bahwa pada tahun 2050 akan muncul lebih dari 1 juta kasus stroke setiap tahun.^{2,3,4}

Khan J dan kawan-kawan (2006) melaporkan bahwa “setiap lima menit” satu orang akan terkena stroke di United Kingdom. Penyakit ini merupakan penyebab satu dari delapan kematian, dan merupakan penyebab berat karena kecacatan serta kedudukan, baik bagi pasien maupun keluarganya.⁵

Secara internasional, sebagaimana di AS, stroke merupakan penyebab kematian ketiga di negara-negara industri Eropa dan sebagai penyebab utama kecacatan pada orang dewasa. Insiden global stroke semakin meningkat, karena jumlah penduduk berusia lebih dari 65 tahun juga mengalami peningkatan dari 390 juta pada saat sekarang menjadi 800 juta pada tahun 2025, dimana perhitungan ini mencapai 10% dari populasi total.^{4,5}

Stroke dapat mengenai semua usia, termasuk anak-anak. Risiko stroke meningkat seiring dengan peningkatan usia, terutama pasien berumur lebih dari 64 tahun, yang mencapai 75% dari seluruh kejadian stroke.^{3,4}

Seluruh jenis hipertensi, mencakup hipertensi sistolik terisolasi, diastolik terisolasi dan kombinasi sistolik dan diastolik berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya stroke, dan hubungan tekanan darah (TD) dengan risiko stroke cenderung berlanjut pada level lebih rendah hingga dapat muncul dengan TD 115/75 mmHg.⁶

Pemikiran terbaru berkenaan dengan TD sebagai faktor risiko kardiovaskuler telah berubah dari model dengan strata risiko yang dibatasi nilai sinyal yang dikelompokkan dalam strata risiko, menjadi model berkesinambungan, dimana kumpulan konstelasi sejumlah faktor dan penyebab risiko dipertimbangkan, dan tingkat TD absolut dianggap sebagai risiko kuantitatif. Kini telah dikenal konsep “pre hipertensi” (pre-HTN) sebagai keadaan kecenderungan peningkatan risiko yang masih bisa dicegah dengan modifikasi.⁷

Sebagian besar stroke dapat dicegah dengan pola intervensi yang telah teruji, namun tantangannya adalah bagaimana mengaplikasikan pengobatan secara efektif dalam praktek klinik.⁸

Prevalensi hipertensi sistolik terisolasi tampaknya meningkat seiring dengan usia dan meningkatkan risiko stroke dua hingga empat kali, walaupun tekanan darah diastolik (TDD) telah terkontrol.⁹

Hipertensi

HTN merupakan faktor risiko terkuat pada populasi secara umum, yang mengenai sekitar 50 juta individu (diperkirakan prevalensinya 25%) di AS, dan sekitar 1 miliar penduduk dunia. Data terbaru dari Framingham Heart Study menunjukkan bahwa individu dengan

normotensif pada usia 55 tahun memiliki risiko 90% akan menderita HTN dalam sisa hidupnya.^{9,10}

Meskipun HTN merupakan masalah umum dan sudah ditemukan pengobatan terbaik yang baku, namun HTN ini masih belum dapat terkendali dengan baik. Hanya 19-27% kasus HTN yang terkontrol di AS.

Di Kanada hampir 25% orang dewasa menderita HTN. Meskipun dikenal secara umum terapi yang efektif, HTN sering tidak terkontrol menggiring ke arah morbiditas, mortalitas, dan pemakaian sumber daya kesehatan secara substansial. Saat ini 25% orang dewasa di Kanada berusia 18 hingga 70 tahun menderita HTN, 16% berobat teratur dengan HTN yang terkontrol, sedangkan 42% tidak memedulikan keadaannya, 19% peduli namun tidak teratur berobat hingga tidak terkontrol, dan 23% telah berobat dengan baik namun masih belum terkontrol.¹¹

HTN berpengaruh terhadap 49% kasus-kasus stroke. Risiko terjadinya stroke pada penderita HTN 2-3 kali dibanding bukan penderita, dan risiko pre-HTN sekitar 1,5 kali lipat.

Hubungan antara TD dan stroke cenderung timbul sebagai efek berkelanjutan dibanding efek nilai ambang batas. Telah banyak dilaporkan bahwa stroke terjadi pada penderita dengan HTN “borderline” atau ringan, dan kedua kelompok yang diklasifikasikan “hipertensif” mendekati “normotensif” akan dapat diuntungkan dengan penurunan TD. Untuk itu, meskipun nilai level TD tertinggi memperkirakan risiko relatif tinggi untuk terjadinya stroke, ayunan (arah) konsep telah bergeser ke arah kisaran kesinambungan angka absolut TD dan agak menjauh dari sekedar bentuk HTN saja. Lebih lanjut, sebagaimana dijelaskan dibawah ini, beberapa bukti terbaru mengenai fakta bahwa mediator HTN seperti “angiotensin II”, dapat mempengaruhi secara independen dari risiko stroke, selain peningkatan TD.¹²

Hipertensi dan pencegahan primer stroke

Latar belakang: HTN telah dikenal sebagai faktor risiko utama sebagian besar mortalitas karena penyakit ini dikenal luas dan berkaitan erat dengan risiko penyerta untuk banyak penyakit kardioserebrovaskuler.^{7,12} Stroke merupakan salah satu penyakit CVD utama yang berhubungan erat dengan HTN, dan HTN merupakan faktor risiko penting yang dapat dikendalikan untuk penyakit stroke karena prevalensi yang tinggi di masyarakat dan risiko relatif kuat untuk timbulnya stroke.¹³

Seperti pada umumnya, CVD dini dapat diperkirakan sebelum ambang batas TD yang teridentifikasi dilampaui. Untuk mengenali risiko individu terhadap CVD pada tahapan dini dari proses penyakit, dan juga sebagai menghindari penetapan seseorang sebagai penderita HTN namun berisiko rendah terhadap CVD. Suatu grup “The Hypertension Writing Group” (HWG) mengajukan penggabungan antara ada atau tidaknya faktor risiko kardiovaskuler, sebagai penanda penyakit dini, dan kerusakan organ target (TOD) untuk mendefinisi dan mengklasifikasikan pola hipertensi. Untuk menggambarkan kompleksitas dan sifat dasar progresifitas dari hipertensi, diajukan definisi berikut: “Hipertensi adalah sindroma kardiovaskuler progresif akibat etiologi yang kompleks dan saling terkait”. Penanda dini bagi sindrom hipertensi sering muncul terdeteksinya peningkatan TD; karena itu, hipertensi tidak bisa diklasifikasikan hanya atas dasar nilai ambang batas TD.^{7,12}

Hipertensi diperkirakan berpengaruh pada sekitar 25% hingga 50% kasus stroke dan secara khusus dikelompokkan berdasarkan beratnya peningkatan TD. Namun sistem

pengklasifikasian ini ada tantangannya karena hubungan antara TD dan risiko CVD merupakan suatu hubungan berkelanjutan, dengan risiko stroke muncul pada TD yang rendah yaitu mulai 115/75 mmHg.^{3,7}

Dalam publikasi terakhir JNC 7 telah dilaporkan kategori TD yang baru, disebut pre hipertensi (pre-HTN). Lebih lanjut, definisi dan klasifikasi yang lebih luas tentang HTN diperkenalkan oleh sekelompok peneliti yang tergabung dalam HWG. HWG menjelaskan bahwa CVD timbul sebagai akibat atau efek dari peningkatan TD. Atas dasar itu, CVD dini dapat ditegakkan sebelum ambang batas TD yang tertentu dilampaui.¹⁴ Klasifikasi formal HWG mencakup TD normal tanpa adanya CVD dan tiga kategori hipertensi yang didefinisikan berdasarkan peningkatan TD, jumlah faktor risiko CVD, penanda dini penyakit dan TOD sebagai suatu progresifitas dari stage 1 hingga stage 3 dalam sistem kategori tersebut.^{7,14}

JNC 7 melaporkan klasifikasi TD bagi orang dewasa usia 18 tahun atau lebih di hadapan, kategori baru pre-HTN (tabel 1) dapat mengenali hubungan ini dan perlu membangkitkan kebutuhan untuk meningkatkan pendidikan profesional asuhan kesehatan dan masyarakat agar menurunkan ambang TD serta mencegah HTN pada populasi.¹⁵

Table 1. Classification and Management of Blood Pressure for Adults Aged 18 Years or Older

BP Classification	Systolic BP, mm Hg*		Diastolic BP, mm Hg*		Lifestyle Modification	Management*	
						Initial Drug Therapy	
						Without Compelling Indication	With Compelling Indications†
Normal	<120	and	<80	Encourage			
Prehypertension	120-139	or	80-89	Yes	No antihypertensive drug indicated	Drug(s) for the compelling indications‡	
Stage 1 hypertension	140-159	or	90-99	Yes	Thiazide-type diuretics for most; may consider ACE inhibitor, ARB, β -blocker, CCB, or combination	Drug(s) for the compelling indications Other antihypertensive drugs (diuretics, ACE inhibitor, ARB, β -blocker, CCB) as needed	
Stage 2 hypertension	\geq 160	or	\geq 100	Yes	2-Drug combination for most (usually thiazide-type diuretic and ACE inhibitor or ARB or β -blocker or CCB)§	Drug(s) for the compelling indications Other antihypertensive drugs (diuretics, ACE inhibitor, ARB, β -blocker, CCB) as needed	

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin-receptor blocker; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker.

*Treatment determined by highest BP category.

†See Table 6.

‡Treat patients with chronic kidney disease or diabetes to BP goal of less than 130/80 mm Hg.

§Initial combined therapy should be used cautiously in those at risk for orthostatic hypotension.

Beberapa keuntungan menurunkan TD

Semua jenis HTN, apakah itu sistolik, diastolik atau kombinasi sistolik dan diastolik dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke dan dengan menurunkan TD diastolik (TDD) sebesar 5-6 mmHg dan tekanan darah sistolik (TDS) sebesar 10-12 mmHg dapat menurunkan risiko stroke dari 7% menjadi 4,8%. Meta analisis dari “uji klinis acak dengan kontrol” menjelaskan sekitar 30% hingga 40% risiko stroke berkurang dengan menurunkan TD. Perkiraan sebelumnya menerangkan bahwa stroke akan meningkat secara proporsional sejalan dengan peningkatan TD dan usia yang lebih dari 64 tahun, dimana sekitar 75% dari kelompok ini menderita stroke.^{10,16}

Diperkirakan pada pasien dengan HTN stage 1 (TDS 140-159 mmHg dan TDD 90-99 mmHg), dengan menurunkan TDS sebesar 12 mmHg selama 10 tahun akan mencegah 1

kematian pada 11 pasien awal yang diobati. Jika sudah terjadi CVD atau TOD, hanya 9 pasien yang memerlukan penurunan TD untuk mencegah kematian.¹⁰

Sebagai diketahui bahwa hipertensi arterial merupakan hal yang lazim dan dapat dikendalikan sebagai faktor risiko stroke pengobatannya secara substansial dapat mengurangi risiko stroke, suatu meta analisis dari 14 “uji klinis acak” memperlihatkan terjadinya penurunan yang bermakna pada 42% pasien stroke yang diobati, dengan tingkat penurunan hanya 5-6 mmHg, pada TDD. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) menemukan bahwa manajemen hipertensi sistolik terisolasi (lebih dari 160 mmHg) pada penderita usia lebih dari 60 tahun, dapat menurunkan insiden total stroke sebesar 36%. The Hypertension Optimal Treatment Study memperlihatkan keuntungan pengobatan dalam menurunkan TDS dan TDD, menjadi 140 mmHg dan 85 mmHg, atau lebih rendah.¹⁷

Uji klinis cohort memperlihatkan hubungan kuat antara TD dan stroke terlihat cenderung berlanjut sampai ke level lebih rendah 115/75 mmHg. Kuatnya hubungan tersebut tampak sama untuk pria dan wanita dan kejadian yang fatal, melemah bersama penuaan.¹⁸

Kemungkinan keberhasilan pengobatan hipertensi

Pre-HTN telah diperkirakan sebagai suatu prekursor dari HTN stage 1 dan merupakan prediktor terhadap risiko tinggi CVD, sehingga adalah suatu hal yang menarik untuk mengetahui pengobatan farmakologik dapat mencegah atau menunda terjadinya HTN stage 1.¹⁹

Pre-HTN dianggap merupakan salah satu risiko penting terhadap stroke. Meskipun risiko relatif stroke meningkat secara monoton bersama kenaikan level TD, beberapa penelitian epidemiologik menduga bahwa banyak kasus stroke terjadi pada pasien dengan HTN ringan, pre-HTN atau malah TD normal.

The Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) merupakan salah satu uji klinis pemrakarsa untuk menilai apakah pengobatan dini terhadap pre-HTN, yang ditetapkan dalam studi ini yaitu TD: 130-139/85-89 mmHg, dapat mencegah maupun memperlambat berlanjutnya insiden HTN. Mereka membatasi studi intervensi farmakologik ini dengan penggunaan angiotensin-receptor blocker (candesartan) pada pre-HTN berdasarkan tiga landasan :

1. Pada pre-HTN, TD masih merupakan prediktor kuat terhadap kejadian CVD setelah dilakukan penyesuaian statistik untuk faktor risiko lainnya.
2. Growth factor bekerja melalui stimulasi sistem saraf simpatis dan aktivitas berlebihan dari sistem renin-angiotensin yang berlebihan.
3. Guideline sekarang ini merekomendasikan bahwa pre-HTN dapat diatasi dengan mengubah gaya hidup (life style) peserta.¹⁹

Sebagaimana terapi dapat menjurus mencegah terjadinya stroke didasarkan sejumlah cukup besar stroke timbul pada level TD relatif rendah. Namun, hipotesis ini masih butuh pengujian secara formal sebelum terapi besar-besaran direkomendasikan secara rutin untuk menurunkan kejadian stroke.⁷ Hasil studi ini menyokong hipotesis primer²⁰ yang menyatakan terapi farmakologik pada pre-HTN dapat mencegah atau menunda perkembangan HTN. Setelah empat tahun – dua tahun penghentian obat candesartan – terdapat penurunan yang bermakna dari insiden HTN pada peserta dengan pre-HTN yang mendapat candesartan. Walaupun demikian, terdapat penurunan relatif sebesar 66,3% pada HTN baru, dan penurunan absolut sebesar 26,8% pada kelompok HTN baru yang mendapat candesartan.¹⁹

Terapi antihipertensi untuk pencegahan stroke primer

Hubungan antara stroke dan HTN semakin nyata pada sebagian besar daerah geografis dan pada sebagian besar kelompok etnis.¹³

Hubungan stroke-HTN lebih kuat pada TDS dibanding TDD. Tercatat bahwa obat penurun TD memiliki efek yang berbeda terhadap tekanan aorta sentral dan hemodinamik, meskipun pengaruhnya sama pada TD brachial, dan tekanan denyut aorta dapat menjadi penentu penting untuk hasil klinis.

Bila dokter gagal dalam mengatur modifikasi gaya hidup, dosis obat anti HTN, atau kombinasi yang cocok dari obat yang digunakan, akan mengakibatkan terjadinya TD yang tidak terkontrol.¹⁵

Pedoman utama dari JNC 7 adalah untuk mencapai target TD: TDS <140 mmHg dan TDD <90 mmHg pada pasien hipertensi tanpa komplikasi, dan <130/80 mmHg pada pasien dengan diabetes dan penyakit ginjal.

Pada sebagian besar pasien, pengaturan HTN sistolik, yang merupakan faktor risiko CVD lebih penting dibanding HTN diastolik (kecuali pada pasien usia di bawah 50 tahun) dan lebih sering muncul pada usia tua, diperkirakan lebih sulit daripada pengaturan HTN diastolik. Uji klinis terbaru menunjukkan bahwa pengaturan TD efektif dapat dicapai pada sebagian besar pasien HTN, tapi pada umumnya membutuhkan 2 atau lebih obat anti-HTN.

Peralatan/metode untuk menilai risiko ideal yang dapat diaplikasikan secara umum, mudah dan diterima secara luas masih belum ada, karena masing-masing peralatan/metode yang tersedia sekarang memiliki keterbatasan, sedangkan keuntungan dalam mengobati HTN sebagai pencegahan stroke sudah jelas terbukti. Pilihan rejimen spesifik sangat tergantung pada individu, namun penurunan TD secara umum lebih penting dari obat spesifik yang digunakan untuk tujuan ini.

HTN masih belum dapat terobati dengan baik pada masyarakat umum, dan program untuk meningkatkan kepatuhan dalam pengobatan perlu dikembangkan dan disokong,³

Guideline baru yang telah dipublikasikan oleh “American Heart Association/American Stroke Association” mencantumkan kesimpulan yang cukup baik untuk mengontrol TD dalam mencegah stroke iskemik primer, yang ringkasannya ditampilkan pada tabel 2 berikut. Rekomendasi yang sama dapat digunakan pula untuk mencegah stroke hemoragik, karena subtype stroke ini juga berkaitan erat dengan TD.

Table 2.

<ol style="list-style-type: none">1. There is compelling evidence that the control of BP leads preventing of stroke2. Antihypertensive therapy is associated with a 35% to 44% reduction of incident stroke3. Lowering BP to < 140/90mmHg is recommended, and lower targets are recommended for some groups, such as diabetics4. Several categories of BP-lowering agents, including thiazide diuretics, ACEIs, ARBs, B-adrenergic receptor blockers, and calcium channel blockers, reduce stroke risk5. Many patients require combination therapy with two or more agents to control BP6. It remains uncertain whether specific classes of BP-lowering agents (eg. ACEIs and ARBs) offer special protection against stroke7. Control of isolated systolic HTN is important for stroke reduction (36% to 42% risk reductions)8. Follow the JNC 7 lifestyle and BP lowering recommendations to reduce the risk of a first ischemic stroke.
ACEI-angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB-angiotensin receptor blocker; JNC 7-seventh report of the US Joint National committee on prevention, Detection, Evaluation, and treatment of high BP. (Adam R Albert M et al : Stroke 2006;37:1583-1633)

Pencegahan stroke berulang

Efek yang menguntungkan secara substansial dalam penurunan TD untuk mengurangi stroke berulang mirip dengan efek penurunan TD dalam mencegah stroke primer

Tujuan pencapaian target TD yang tepat untuk mencegah stroke berulang masih belum dapat ditegaskan berdasarkan data uji klinis. Disamping studi terbaru oleh the Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), masih belum ada uji klinis skala besar tentang penurunan TD diantara pasien stroke, dimana stroke berulang sebagai hasil akhir utama yang diselidiki. Setelah diikuti selama 4 tahun penurunan TDS/TDD sebesar 12/5 mmHg mengurangi risiko stroke berulang sebesar 43%.²¹

PROGRESS menunjukkan bahwa dengan penurunan TD yang cermat, menggunakan kombinasi terapi ACEI (perindopril) dengan diuretik mirip thiazide (indapamid) untuk penurunan semua jenis stroke, stroke secara fatal atau dengan kecacatan, non fatal, dan stroke penting lainnya, ternyata hasil akhir yang sebanding dapat dicapai.

Studi ini merupakan penelitian multi senter acak buta ganda dengan kontrol placebo dari perindopril dengan atau tanpa indapamide, dimana pasien dengan riwayat TIA, stroke iskemik maupun stroke hemoragik.⁷ Pasien yang dimasukkan dalam penelitian bila telah memenuhi syarat-syarat yang mengalami serangan dalam kurun waktu memiliki riwayat yang sesuai selama 5 tahun terakhir (dengan TD > 160/90 mmHg) dan pasien non hipertensi juga ikut dilibatkan dalam penelitian ini.

Terapi standar pencegahan stroke diberikan, mencakup obat penurun TD selain ACEI. Tujuan target yang ingin dicapai ialah penurunan TD adalah 8 hingga 9 mmHg TDS dan 4 sampai 5 mmHg TDD. Dari total 6105 pasien dilibatkan dalam studi ini, 58% mendapat terapi kombinasi dan 42% mendapat perindopril saja. Secara umum, TD dapat turun sekitar 9/4 mmHg, sedangkan pada kelompok yang mendapat obat kombinasi terjadi penurunan 12/5 mmHg, dan pada kelompok yang mendapat perindopril saja terjadi penurunan sebesar 5/3 mmHg.

Hasil akhir primer dari kejadian stroke total, secara statistik tampak penurunan yang bermakna dengan “reduksi risiko relatif” (RRR) sebesar 28% dan hasil akhir sekunder mencakup stroke fatal atau dengan kecacatan (33% RRR), nonfatal atau dengan kecacatan (24% RRR) dan kejadian vaskuler total (26% RRR) yang juga mengalami penurunan bermakna pada kelompok terapi dengan perindopril.²¹ (class1)

Terapi kombinasi dengan perindopril ditambah indapamid menunjukkan RRRs tertinggi dan temuan ini menjelaskan pentingnya menurunkan TD untuk mengurangi risiko untuk stroke berulang.⁷

Keuntungan terbesar didapat pada kelompok terapi kombinasi dimana rata-rata penurunan TD \approx 12/5 mmHg. Kelompok yang diterapi perindopril saja, dengan penurunan rata-rata TD sebesar 5/3 mmHg, menunjukkan kecenderungan efek tidak mencapai kemaknaan secara statistik.

“The Heart Outcome Prevention Evaluation” (HOPE) telah melakukan uji klinis untuk meneliti efek terapi tunggal ACEI (ramipril), menemukan TD turun sebesar 3/2 mmHg. Secara statistik terdapat hasil klinis penurunan yang bermakna dari kejadian-kejadian penting CVD, mencakup stroke, dengan efek menguntungkan terhadap HTN maupun non HTN yang sama pada setiap subgrup pasien. Sasaran studi ini ditujukan pada penderita sebelum serangan stroke atau TIA (n=1013), risiko relatifnya sebanding dengan keuntungan penurunan kejadian stroke pada kelompok yang diterapi dengan ramipril, namun belum mencapai hasil yang bermakna secara statistik²². Penurunan TD, secara fakta, menyebabkan penurunan risiko stroke, sebagaimana telah ditampilkan oleh the

“Systolic Hypertension in the Elderly Program” (SHEP), uji klinis “the systolic HTN in Europe” (syst-Eur), dan Swedish Trial in Old Patients with HTN (STOP). Secara umum, pada penelitian-penelitian ini, penurunan TD yang layak dapat memicu gejala yang berkaitan dengan hipotensi. Bagaimanapun, kondisi ini harus dipikirkan ketika menurunkan TD sesuai dengan target pada masing-masing individu. Sebagian besar pasien masih dapat mentoleransi TD yang diturunkan dengan perlahan-lahan serta monitoring ketat terhadap status neurologisnya.²¹

Dengan uji klinis tersebut dapat disimpulkan bahwa pada populasi tertentu dengan nilai ambang TD > 15 hingga 20/10 mmHg diatas target sasaran memerlukan lebih dari satu macam obat.

Sebagaimana manajemen pencegahan stroke primer maka “American Heart Association/American Stroke Association” sudah mempublikasikan guideline baru pula dengan melibatkan iktisar pengontrolan TD dalam upaya mencegah stroke berulang.¹⁶

Guideline yang sama juga dapat digunakan untuk manajemen jangka panjang TD pada orang yang pernah menderita perdarahan intraparenkim dimana rekomendasi tersebut ditampilkan dalam tabel 3.

Lebih lanjut, “The National Stroke Association Work Group on Recurrent Stroke Prevention” telah menyimpulkan bahwa diuretik, β -blocker, ACEI, ARB atau diuretik yang ditambahkan pada ACEI atau ARB adalah obat yang diperkirakan cocok dalam terapi awal manajemen TD untuk pencegahan stroke berulang. Berdasarkan guideline ini, target TD yang direkomendasikan kurang dari 130/80 mmHg setelah 1 tahun.⁷

Table 3. Answers to five key question about chronic management of BP after stroke	
1. When is it safe to lower BP after an acute ischemic stroke ?	There are not definitive data to guide this decision. Experts may recommend starting BP-lowering therapy in the range of within 7 days after an acute ischemic stroke to up to 1 month's time after the stroke. An advantage to earlier administration of BP lowering therapy is that the patients is more likely to receive treatment. By waiting a longer period of time, the patient might not return to the outpatients office in a timely manner and may go untreated for a prolonged period of time. Furthermore, having a stable collateral flow pattern may be advantageous before starting BP lowering therapy.
2. What is the target BP goal, and how soon should it be reached ?	Definitive evidence regarding a precise BP target for chronic BP management after ischemic stroke has not been established, nor has the time at which the target BP goal should be reached. Following The JNC 7 guidelines (BP target < 140/90mmHg for most patients and < 130/80 mmHg for patients with diabetes mellitus or chronic kidney disease). The National Stroke Association Work Group on Recurrent Stroke Prevention recommends consideration of a target BP goal of < 130/80mmHg 1 year after stroke
3. Which agent or agents is most effective ?	Overview analyses suggest that all major BP lowering classes of medication lower the risk of a first stroke. The JNC 7 guideline reviews compelling indications by drug class or specific medication. Presently, an ACEI (perindopril) in combination with a diuretic (indapamide) has been shown to reduce the risk of recurrent stroke. Also, ARBs may reduce the risk of recurrent stroke
4. Will BP lowering result in stroke ?	In most patints, BP-lowering will result in fewer first or recurrent stroke. The concern that BP lowering might lead to cerebral hypoperfusion and stroke, especially in the elderly, generally has not proven to be true. Several studies have now shown that high risk individuals who do not have HTN may benefit from BP lowering to reduce first or recurrent stroke
5. Should BP be lowered once there is cognitive impairment or dementia	This question has not been fully resolved. Some epidemiologic data suggest that once there cognitive impairment, it may be better to gently increase BP.
<i>ACEI-angiotensin-converting anzyme inhibitor; ARB-angiotensin receptor blocker; JNC7-seventh report of the US Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High BP (Pedelty L, Gorelick PB. Update on the management of HT to prevent stroke. Current treatment option in Neurology 2006;8 : 486-495)</i>	

Pengobatan

Sasaran Pengobatan

Tujuan sasaran pokok kesehatan masyarakat pada pengobatan dengan anti-hipertensi adalah penurunan morbiditas dan mortalitas dari CVD dan kerusakan ginjal (JNC 7). Pengobatan harus bersifat individual, dengan mempertimbangkan usia, komorbiditas dan masalah kepatuhan berobat. JNC 7 merekomendasikan target TD kurang dari 140/90 mmHg bagi sebagian besar individu, dan kurang dari 130/80 pada penderita diabetes dan penyakit ginjal kronik dan menguraikan suatu algoritma yang dimulai dengan modifikasi gaya hidup dan dilanjutkan dengan farmakoterapi jika target TD tidak dapat dicapai dengan hanya modifikasi gaya hidup tersebut. (Gambar 1).¹⁵

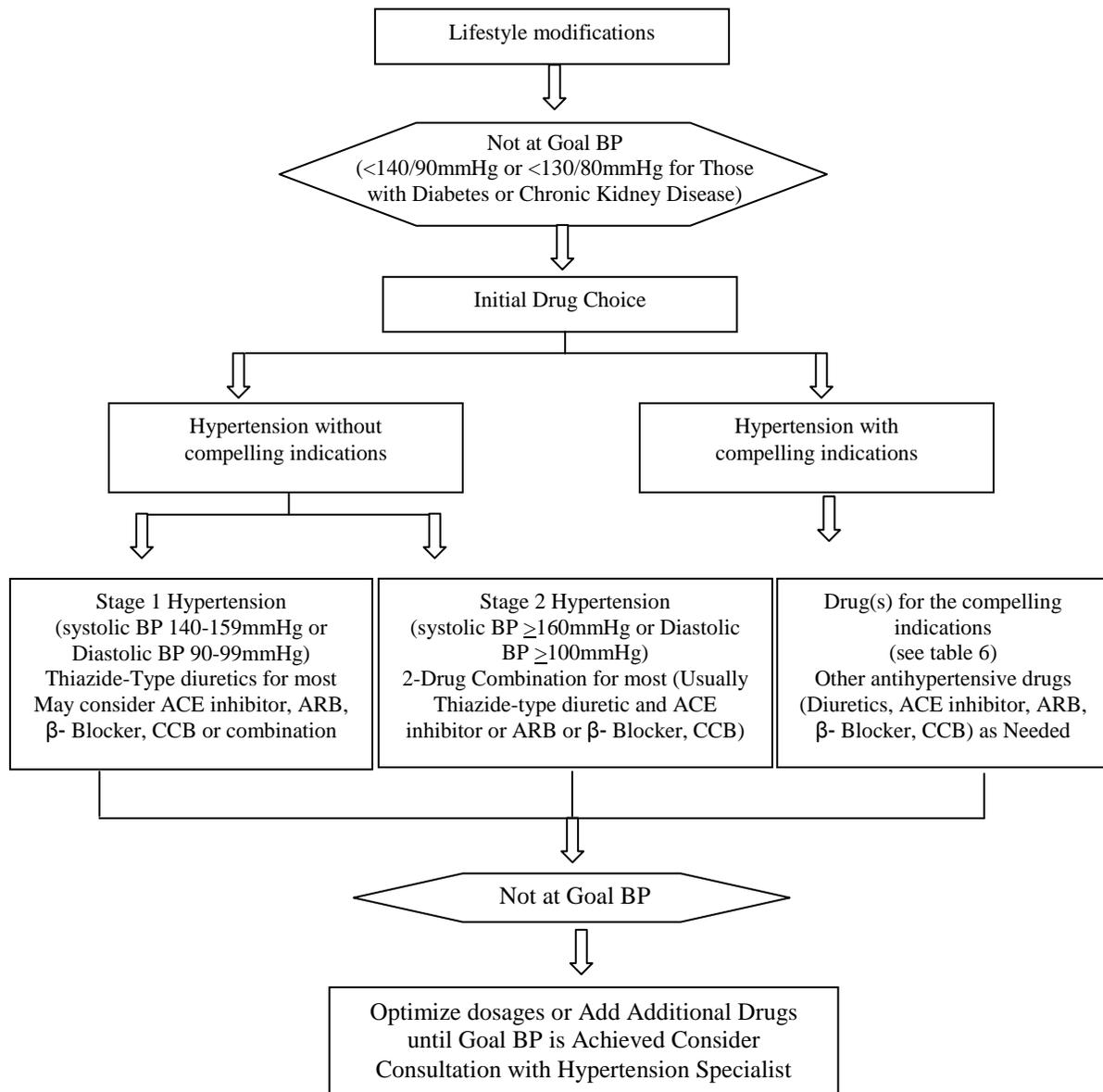


Figure 1. Seventh report of the US Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure; algorithm for the treatment of hypertension. ACE-angiotensin converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; BP; BP; CCB-calcium channel blocker.¹⁵

Modifikasi gaya hidup

Sangat penting bagi setiap individu untuk menerapkan pola hidup sehat untuk pencegahan TD tinggi dan hal ini juga merupakan bagian yang utama dalam manajemen HTN. Modifikasi gaya hidup kebanyakan cukup efektif dalam menurunkan TD, dengan penurunan TDS mulai dari 2 hingga 4 mmHg untuk pembatasan konsumsi alkohol, sampai 5 hingga 20 mmHg untuk mengurangi berat badan, dan program ini harus dilakukan pada setiap fase manajemen (tabel 4).

Modification	Recommendation	Approximate Systolic BP Reduction, Range
Weight reduction	Maintain normal body weight (BMI, 18.5-24.9)	5-20 mm Hg/10-kg weight loss ^{23,24}
Adopt DASH eating plan	Consume a diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products with a reduced content of saturated and total fat	8-14 mm Hg ^{25,26}
Dietary sodium reduction	Reduce dietary sodium intake to no more than 100 mEq/L (2.4 g sodium or 6 g sodium chloride)	2-8 mm Hg ²⁵⁻²⁷
Physical activity	Engage in regular aerobic physical activity such as brisk walking (at least 30 minutes per day, most days of the week)	4-9 mm Hg ^{28,29}
Moderation of alcohol consumption	Limit consumption to no more than 2 drinks per day (1 oz or 30 mL ethanol [eg, 24 oz beer, 10 oz wine, or 3 oz 80-proof whiskey]) in most men and no more than 1 drink per day in women and lighter-weight persons (Class 1)	2-4 mm Hg ³⁰

Abbreviations: BMI, body mass index calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters; BP, blood pressure; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension.

*For overall cardiovascular risk reduction, stop smoking. The effects of implementing these modifications are dose and time dependent and could be higher for some individuals. JAMA, 2003. May 21-Vol 289, No. 19

Keputusan dalam mengobati hipertensi

Pemakaian obat-obatan direkomendasikan bila :²³

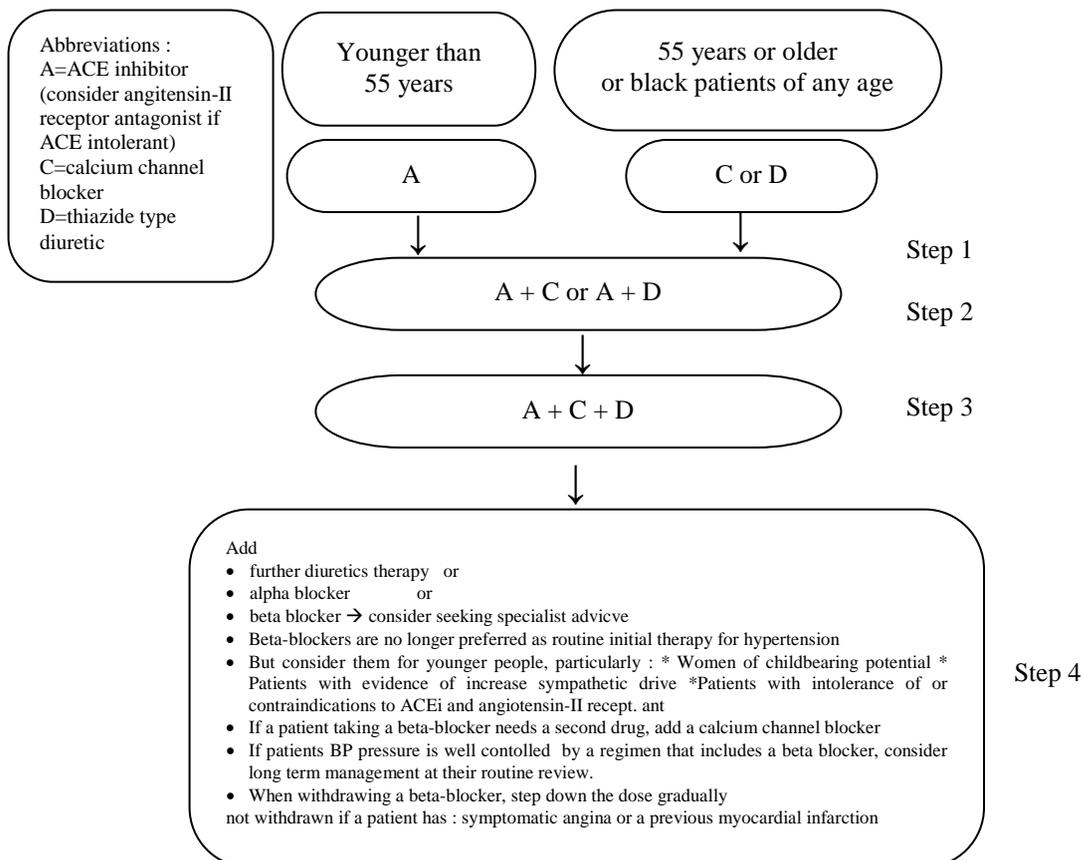
1. Pada pasien dengan TDS menetap ≥ 160 mmHg atau TDD menetap ≥ 100 mmHg
2. Pada pasien dengan TDS menetap antara 140-159 mmHg, dan/atau TDD antara 90-99 mmHg dengan penyakit kardiovaskuler yang telah diketahui (CVD), diabetes, kerusakan organ target (seperti kerusakan ginjal)
3. Pasien dengan TDS terisolasi atau usia > 80 tahun tidak harus diterapi secara berbeda
4. Selalu memperhatikan komorbiditas dan obat-obatan lain (yang diresepkan atau yang lain)
5. Target pengobatan TD – tentukan dosis obat untuk target berikut, awasi penambahan jenis obat bila diperlukan, hingga pengobatan lebih lanjut ternyata tidak tepat lagi atau berkurang efeknya
 - TD 140/85 (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE menyatakan 140/90) mmHg
 - TD 130/80 pada pasien dengan CVD yang jelas, gagal ginjal kronik atau diabetes diupayakan untuk kontrol gula darah optimal – HbA1C < 7 (NICE menyatakan 130/75 mmHg)

Pilihan farmakologik

Apabila modifikasi gaya hidup gagal mencapai target TD, JNC 7 merekomendasikan pemilihan farmakoterapi, dan kadang-kadang pasien sangat butuh dua atau lebih obat untuk mencapai target TD tersebut. Bila TD lebih 20/10 mmHg dari target, pemberian terapi awal dengan dua macam obat perlu dipertimbangkan. Meskipun tidak selalu terdapat bukti yang tetap mengenai efek pleiotropik beberapa obat yang mungkin mengurangi risiko independen penurunan TD, derajat penurunan TD masih menjadi faktor yang lebih penting dalam pencegahan stroke. Beberapa kelas obat, seperti diuretik, β -blocker, kombinasi α dan β -blocker, calcium channel blocker, ACEI, dan ARB telah terbukti efektif dalam mengurangi risiko kardiovaskuler, mencakup risiko stroke. Saat ini, suatu uji klinis skala besar, the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)²⁴ (class 1), membandingkan beberapa macam obat (chlorthalidone vs doxazosin, lisinopril vs amlodipine) secara langsung sebagai terapi lini pertama dengan tujuan akhir primer yaitu penyakit koroner fatal dan infark miokard non fatal, dan tujuan akhir sekunder mencakup stroke. JNC 7 menerangkan bahwa diuretik thiazid, dengan khasiat yang telah terbukti dan harga yang murah, dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama pada sebagian besar kasus, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan satu macam obat lain, kalau harus terpaksa memberikan jenis obat yang lain.^{15,24} (class 1)

Dalam memilih obat pada pasien yang baru didiagnosis HTN untuk menunjang perbaikan dalam manajemen HTN pada pelayanan primer, NICE (2006) merancang suatu guideline terbaru (gambar 2).²⁵

Fig 2. Choosing drugs for patients newly diagnosed with HTN²⁵



Beberapa golongan obat yang bisa digunakan ^{7,15}

Diuretic Thiazide: (seperti, clorothiazide, hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide dan metolazone)

Diuretik thiazide terbukti efektif pada pencegahan primer maupun sekunder terhadap kejadian kardiovaskuler termasuk stroke, dan temuan dari the ALLHAT menunjukkan tidak ada obat baru yang tidak mahal dan lebih unggul dibanding dengan chlorthalidone. ²⁴(class 1)

Tabel 5. Thiazide-type diuretics

Class	Drug	Usual Dose, Range, mg/d	Daily frequency
Thiazide diuretics	Chlorothiazide	125-500	1
	Chlorthalidone	12.5-25	1
	Hidrochlorothiazide	12.5-50	1
	Polythiazide	2-4	1
	Indapamide	1.25-2.5	1
	Metolazone	0.5-1.0	1
	Metolazone	2.5-5	1

β-Blockers (seperti, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol dan timolol)

β-blocker, dengan atau tanpa diuretik, memperlihatkan khasiat efektif dalam menurunkan TD dan mengurangi kejadian penyakit CVD, termasuk stroke. ⁷(class 1) Obat ini dapat dipakai sebagai terapi “lini pertama” dan obat tambahan untuk pencegahan primer. β-blocker masih menjadi suatu fokus yang kontroversial karena mungkin kurang efektif dibanding obat penurun TD lainnya dalam menurunkan risiko CVD dan mungkin berhubungan dengan abnormalitas metabolik seperti intoleransi glukosa. Pemakaian dihindari β-blocker tidak boleh dipakai pada pasien dengan penyakit saluran nafas reaktif dan blok jantung tingkat dua atau tiga.

Tabel 5.1 β-Blockers

Class	Drug	Usual Dose, Range, mg/d	Daily frequency
β -Blocker	Atenolol	25-100	1
	Betaxolol	5-20	1
	Bisoprolol	2.5-10	1
	Metoprolol	50-100	1-2
	Metoprolol extended release	50-100	1
	Nadolol	40-120	1
	Propranolol	40-160	2
	Propranolol long acting	60-180	1
	Timolol	20-40	2
B-Blocker with intrinsic sympathomimetic activity	Acetbutolol	200-800	2
	Penbutolol	10-40	1

Kombinasi α dan β-Blocker (seperti, labetalol dan carvedilol)

Penghambat reseptor adrenergik ini memiliki aktivitas terhadap reseptor α dan β. Karena onset kerjanya yang cepat, mudah dititrasi, dan mempunyai efek yang minimal terhadap vaskularisasi sistem saraf pusat, labetalol. Pemberian intravena merupakan salah satu obat yang direkomendasikan untuk manajemen peningkatan TD pada pasien stroke akut yang dipilih untuk menggunakan tissue plasminogen activator.

Tabel 5.2. Combined α and β-Blockers

Class	Drug	Usual Dose, Range, mg/d	Daily frequency
Combined α-and β-Blockers	Carvedilol	12.5-50	2
	Labetalol	200-800	2

α1-Blocker (seperti, doxazosin, prazosin dan terazosin)

Peningkatan risiko stroke yang cukup signifikan dalam 3 tahun pada pasien yang menggunakan doxazosin sebagai terapi awal pada uji ALLHAT, sejalan dengan peningkatan risiko gagal jantung kongestif sebesar dua kali lipat, menyebabkan penghentian pemakaian doxazosin pada studi tersebut. Obat ini tidak direkomendasikan secara umum sebagai terapi lini pertama untuk pencegahan stroke.

Tabel 5.3 α1-Blockers

Class	Drug	Usual Dose,Range,mg/d	Daily frequency
α1-Blockers	Doxazosin	1-16	1
	Prazosin	2-20	2-3
	Terazosin	1-20	1-2

ACEIs (seperti, benazepril, catapril, enalapril, lisinopril, perindopril dan ramipril)

Obat ini menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, menyebabkan pengurangan resistensi perifer, menurunkan absorpsi natrium di ginjal, dan menurunkan sekresi aldosterone oleh ginjal, dan mungkin memiliki efek protektif selain dari menurunkan TD mempermudah. Insiden diabetes dan komplikasi diabetik yang lebih rendah telah ditunjukkan dengan jelas pada penggunaan terapi ACEIs. ⁷(class 1). ACEI yang dikombinasikan dengan diuretik thiazide direkomendasikan untuk pencegahan stroke sekunder, berdasarkan temuan oleh PROGRESS. ²²(class 1)

Tabel 5.4 ACEIs

Class	Drug	Usual Dose,Range,mg/d	Daily frequency
ACE inhibitor	Benazepril	10-40	1-2
	Captopril	25-100	2
	Enalapril	2.5-40	1-2
	Fosinopril	10-40	1
	Lisinopril	10-40	1
	Meoxipril	7.5-30	1
	Perindopril	4-8	1-2
	Quinapril	10-40	1
	Ramipril	2.5-20	1
	Trandolapril	1-4	1

ARBs (seperti, candesartan eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan dan valsartan)

Obat ini menggunakan efeknya dengan menghambat ikatan angiotensin II terhadap reseptornya dalam otot polos kardiovaskuler, mengurangi vasokonstriksi, “re-uptake” natrium, dan sekresi aldosterone. ⁷(class1) dan suatu penelitian dari “The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in HTN” (LIFE) membandingkan losartan dengan atenolol, dan memperlihatkan hasil bahwa Losartan dihubungkan dengan rendahnya angka kematian akibat penyakit kardiovaskuler dan stroke fatal maupun nonfatal, walaupun penurunan TD yang tak jauh berbeda diantara berbagai penelitian. ⁷(class 1)

Tabel 5.5 ARBs

Class	Drug	Usual Dose,Range,mg/d	Daily frequency
Angiotensin receptor blocker	Candesartan	8-30	1
	Eprosartan	400-800	1-2
	Ibesartan	150-300	1
	Losartan	25-100	1-2
	Olmesartan	20-40	1
	Telmisartan	20-80	1
	Valsartan	80-320	1
ARBs and diuretics	Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide (16/12.5, 32/12.5)		
	Eprosartan mesylate/hydrochlorothiazide (600/12.5, 600/25)		

Ibesartan/hydrochlorothiazide (75/12.5, 150/12.5, 300/12.5)
 Losartan potassium/hydrochlorothiazide (50/12.5, 100/25)
 Telmisartan/hydrochlorothiazide (40/12.5, 80/12.5)
 Valsartan/hydrochlorothiazide (80/12.5, 160/12.5)

Calcium channel blocker (seperti, nondihydropyridines dan dihydropyridines)

Obat dihydropyridine dan nondihydropyridine efektif untuk menurunkan risiko terjadinya stroke⁷ (class 1) dan calcium channel blocker dapat dipertimbangkan sebagai obat terapi lini pertama dan obat tambahan. Obat dihydropyridine kerja singkat (seperti nifedipine sublingual) sebaiknya dihindari karena berisiko sebagai penyebab mempercepat hipotensi.

Tabel 5.6 Calcium channel blockers

Class	Drug	Usual Dose, Range, mg/d	Daily frequency
m channel blockers-non-pyridines	Diltiazem extended release	180-420	1
	Diltiazem extended release	120-540	1
	Verapamil immediate release	80-320	2
	Verapamil long acting	120-360	1-2
	Verapamil-coer	120-360	1
Calcium channel blockers-dihydropyridines	Amlodipine	2.5-10	1
	Felodipine	2.5-20	1
	Isradipine	2.5-10	1-2
	Nicardipine sustained release	60-120	2
	Nifedipine long-acting	30-60	1
	Nisoldipine	10-40	1

Keadaan-keadaan khusus^{26,27}

- **Hipertensi pada orang tua:** keuntungan absolut dari terapi lebih berarti pada usia tua, dimana pasien dapat mentoleransi pengobatan TD seperti pada grup usia muda, sehingga beberapa studi menyatakan nilai TD optimum pada orang tua sama dengan orang muda. Hipertensi sistolik terisolasi tetap harus diobati dengan segera, meskipun pada keadaan TD borderline (140-159/<90) tanpa risiko kardiovaskuler atau kerusakan organ target.
- **Hipertensi pada usia muda:** selalu dipertimbangkan penyebab sekunder dari HTN, terutama pada kasus yang sulit terkontrol. Data risiko dari Framingham tidak valid usia <32 tahun, dan sangat tidak mungkin risiko 10 tahun CVDnya menjadi $\geq 20\%$.
- **Hipertensi idiopatik pada kehamilan:** methyl dopa masih menjadi pilihan lini pertama, dan calcium antagonist (nifedipine) dan hydralazine biasanya digunakan sebagai obat lini kedua. Hindari penggunaan ACEI dan thiazides.
- **Hipertensi dan kontrasepsi oral:** umumnya pada pasien dengan hipertensi yang disebabkan pemakaian kontrasepsi oral atau hipertensi tersembunyi, dianjurkan agar menggunakan kontrasepsi non hormonal, apalagi jika pasien juga menderita migrain atau CVD.
- **Hormonal Replacement Therapy (HRT) dan hipertensi:** pemberian HRT umumnya tidak selalu meningkatkan TD dan tidak harus dihentikan pada wanita penderita hipertensi selama TDnya dapat di kontrol.

Indikasi kedaruratan (compelling) untuk obat-obat spesifik⁷

- **Gagal jantung:** ACEI, ARBs, β -blockern dan “loop diuretik” direkomendasikan pada pasien dengan penyakit jantung yang berat atau disfungsi ventrikuler simptomatik.
- **Penyakit jantung iskemik:** pada keadaan penyakit jantung iskemik, angina yang stabil, dan iskemia tersembunyi, pemberian farmakoterapi awal dengan β -blocker direkomendasikan untuk menurunkan TD, menurunkan denyut jantung dan cardiac output, dan mencegah aritmia.

- **Diabetes melitus**: dua obat atau lebih biasanya diperlukan. ACEI dan ARBs sangat baik untuk mencegah perburukan fungsi ginjal dan mengurangi mikroalbuminuria.
- **Gagal ginjal kronik**: sebagian besar pasien memerlukan tiga atau lebih obat. ACEIs dan ARBs dapat diindikasikan untuk memperlambat perjalanan penyakit ginjal. Diuretik loop dapat diindikasikan dengan penyakit yang lebih berat.

Kesimpulan

- Stroke masih terus memberi pengaruh yang besar terhadap kesehatan masyarakat, dan masih menjadi penyebab kematian kedua di dunia, dimana stroke telah membunuh lebih 4,3 juta orang. Di AS stroke merupakan penyebab kematian ketiga dengan insiden lebih dari 700.000 pada tahun 2004.
- Hipertensi merupakan faktor risiko terkendali yang paling kuat terhadap stroke, dan diperkirakan berpengaruh terhadap 25% hingga 50% kejadian stroke, dengan kecenderungan menyebabkan stroke 3 sampai 4 kali lipat dibanding dengan bukan penderita HTN.
- Hubungan antara TD dan risiko stroke akan muncul pada efek berkelanjutan dibanding efek ambang batas TD.
- Studi kohort menunjukkan terdapatnya hubungan erat antara TD dan stroke, dan cenderung muncul mulai pada TD 115/75 mmHg.
- Pada dasarnya pre-HTN diperkirakan merupakan prekursor risiko stroke yang besar, dan konsep pre-HTN sebagai suatu keadaan peningkatan risiko HTN telah diperkenalkan, dimana diterapi dengan modifikasi gaya hidup.
- Uji klinis menunjukkan bahwa kontrol TD efektif dapat dicapai pada sebagian besar pasien dengan HTN, meskipun kebanyakan memerlukan pemberian dua atau lebih obat anti-HTN.
- Angiotensin-converting enzyme inhibitor dan angiotensin receptor blocker mungkin memiliki efek protektif dalam menurunkan TD. Secara umum, derajat penurunan TD merupakan kunci penatalaksanaannya, dan untuk itu sebagian besar kelas obat penurun TD dapat direkomendasikan pada tahap ini. Modifikasi gaya hidup cukup memuaskan dalam setiap intervensi.

Daftar Pustaka

1. Benavento O, Hart RG. Stroke : Part II management of acute Ischemic stroke J. American Family Physician May 1999. Vol 59/No. 20 : 2828-2836
2. Ezekowitz J, Straus S, Mayundon S. Stroke : Strategies for primary prevention. J.Am. for Physician. 2003; 68:2379-86
3. Goldstein A, Albert MJ, Bushwell CD et al. : Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2006, 37:1583-1633
4. Jauch E, Kissela B, Stettler BA. Acute stroke management. E medicine continuing education. Last update Oct 2005. <http://www.emedicine.com/neuro/topic.9htm.download 20-07-2007>
5. Khan J., Ur. Rahman A. Alishah A. et al. Frequentcy of hypertension in stroke petients presenting at Ayul Teaching Hospital. J. Ayub Med Coll Abbottabad 2006 : 18 (1)
6. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL et al. Blood Pressure and stroke. An overview of published reviews. Stroke 2004;35:1024-1033
7. Pedelty L, Gorelick PB. Update on Management of Hypertension to Prevent Stroke. Current Treatment Options in Neurology 2006;8:486-495
8. Hart RG, Benavento O. Stroke Part I A clinical update on prevention J. Am. Family Physician 1999. Vol 59/No. 9 : 2475 – 2482

9. Sacco RL, Benyamin EB, Broderick JP, et al. Risk factors Pan. American Heart association Prevention conference IV, Stroke 1997;28:1507-1517
10. Gorelick PB: Hypertension "New concept and strategies prevent first and recurrent stroke and dementia. Is there HOPE and PROGRESS? Lancet 2001;358:1033-1041
11. Khan NA, Mc Alister FA, Campbell NR et al. The 2004 Canadian recommendation for the management of Hypertension : Part II Therapy. Can J Cardiol 2004 Vol.20;1:41-50
12. Iadecola C, Gorelick PB. Hypertension, Angiotensin, and Stroke : Beyond Blood Pressure. Stroke 2004;35:348-350
13. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. Lancet Neurol 2002, 1:149-156
14. Giles T, Berk B, Black H et al. Expanding the definition and classification of HT. J. Clinical Hypertension 2005,7:505-512
15. Chobanian A, Bakris G, Black et al ; The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003;289. No. 19:2561-2570
16. Sacco RL, Adams SR, Albert MJ, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transients ischemic attack. Stroke 2006;37:577)
17. Bogouslavsky J, Kaste M. Olsen TS et al. Risk factors and stroke prevention. Cerebrovasc Dis 2000;10 (suppl 3) : 12-21
18. Lawes CMM, Rodgers A, Bennett DA et al. Blood Pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens. 2003 Apr;21(4):707-716
19. Julius S, Nesbitt S, Egan B et al: Feasibility of treating prehypertension with angiotensin receptor blocker. N engl J. Med 2006, 354:1685-1697
20. Julius S, Nesbitt S, Egan B et al, Trial of preventing hypertension; design and 2 year progress report, hypertension 2004;49:146-151
21. Pedelty L, Gorelick PB. Chronic management of Blood Pressure after stroke. Hypertension. 2004;44:1
22. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. HOPE investigators use of ramipril in preventing stroke : double blind randomized trial. BMJ. 2002;324:1-5
23. Wolf Maier K, Cooper RS, Kramer H et al; hypertension treatment and control in the five European countries, Canada and the United States; Hypertension 2004;43(1):10-17
24. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002,288:2981-2997
25. Hypertension.-Management of hypertension in adult in primary care, NICE (2006)
26. No authors listed : 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology Guidelines for Management of Arterial Hypertension; J Hypertension. 2003;21(6): 1011-1053
27. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al: British Hypertension Society Guidelines for Hypertension Management 2004 (BHS-IV); summary. BMJ. 2004 Mar 13; 328 7440):634-640