
THE RATIONALE TO USE COMBINATION THERAPY: WHEN TO START AND WHAT TO EXPECT

Dr.dr. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV

Divisi Kardiologi Departemen Penyakit Dalam FK
UNSRI / RSMH Palembang

Abstrak

Hipertensi masih merupakan penyebab utama kematian. Secara global insiden hipertensi meningkat. Riskesdas 2013 menunjukkan kecenderungan peningkatan insiden hipertensi di Indonesia, dimana paling tinggi di Kalimantan Selatan dan Bangka Belitung, dan paling rendah di Papua. Hampir 70% pasien di Eropa (England, Swede, Germany, Spain dan Italy) menerima pengobatan tetapi tidak mencapai target tekanan darah (<140/90 mmHg).

Beberapa penelitian besar menunjukkan bahwa diperlukan sedikitnya 2 macam obat antihipertensi untuk mencapai tekanan darah target. *Gerbino* dkk menunjukkan bahwa *compliance* bisa ditingkatkan dengan *single-pill combination* (SPC), lebih dibanding *free-combination*. Timbul pertanyaan : **Kapan dan obat kombinasi yang mana yang digunakan ?**

Kombinasi CCB dan ARB terbukti menimbulkan interaksi secara sinergis. Edema perifer yang timbul akibat CCB dapat diminimalisir oleh RAS inhibitor, dan ini meningkatkan tolerabilitas. *Allemann* dkk menunjukkan turunnya tekanan darah secara incremental setelah switch langsung dari monoterapi (b-blocker, CCB, ARB, ACE-I ataupun Diuretik) yang tidak terkontrol sebelumnya ke kombinasi amlodipine/valsartan. Kombinasi Amlodipine/Valsartan juga efektif pada pasien diabetes.

Terdapat 2 penelitian tentang kombinasi Amlodipine/Valsartan pada pasien Indonesia yaitu MAX-FORCE dan EXCITE. Penelitian tersebut membuktikan bahwa kombinasi ini sangat kuat menurunkan baik sistolik maupun diastolik dalam 12-26 minggu. Bahkan hasil sama secara konsisten juga didapat pada berbagai tipe pasien. Kombinasi ini selain aman juga dapat ditolerir dengan baik pada pasien hipertensi di Indonesia.

Kesimpulan :

Hipertensi masih merupakan faktor risiko utama kardiovaskular. Masih terdapat *unmet need* dalam pengobatan hipertensi. Kombinasi CCB/ARB direkomendasikan oleh guideline dan terbukti pengalaman di Indonesia menunjukkan hasil konsisten/sama seperti pada penelitian lain.

Kata Kunci : Compliance, Single Pill Combination

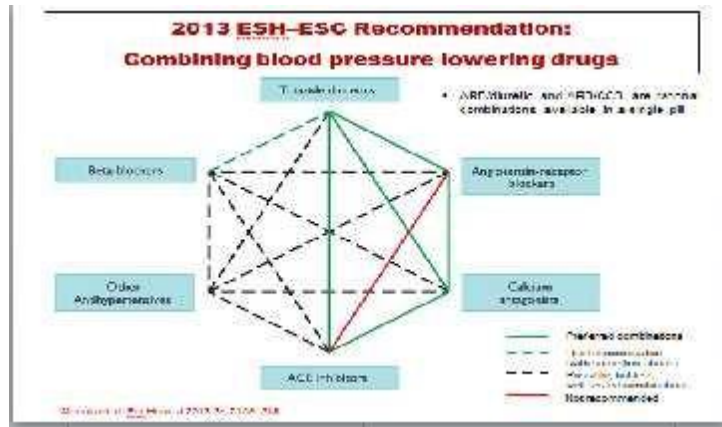
Pendahuluan

Hipertensi masih merupakan penyebab utama kematian. Lebih 7 juta kematian setiap tahunnya akibat hipertensi. Hipertensi menyebabkan pengeluaran biaya yang sangat tinggi hampir mencapai US\$73.4 miliar di tahun 2009 dan menyebabkan sekitar 7,6 juta kematian di seluruh dunia di tahun 2001. Secara global insiden hipertensi meningkat. Di Indonesia? Riskesdas 2013 menunjukkan kecenderungan peningkatan insiden hipertensi, dimana paling tinggi di Kalimantan Selatan dan Bangka Belitung, dan paling rendah di Papua. Lebih dari 80% penderita hipertensi mempunyai komorbid, antara lain obesitas, intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, HDL-C rendah, LDL-C tinggi, TG meningkat, dan LVH. Lebih >50% penderita yang mempunyai 2 atau lebih komorbid

Ternyata tidak sampai 50% pasien di AS yang mendapat terapi. Malah di Kanada dan di Eropa hampir 66-75% tidak terobati. Hampir 70% pasien di Eropa (Inggris, Swedia, Jerman, Spanyol dan Italia) yang menerima pengobatan tidak mencapai target tekanan darah (<140/90 mmHg). Sehingga dokter memerlukan obat yang lebih baik dan pendekatan yang lebih presisi. Laju kendali tekanan darah bervariasi di beberapa negara antara lain di China (27,4%), Thailand (47.5 - 62.9%), Taiwan (21-29%), Turki (24.3%) dan Latam (24.0%).

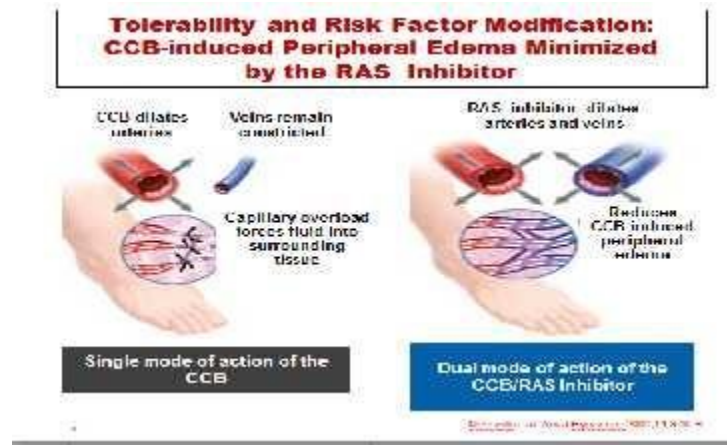
Beberapa hambatan dari dokter dalam mencapai hasil pengobatan yang efektif antara lain : kurang memahami panduan pengobatan terbaru, percaya bahwa tekanan darah di kantor cenderung lebih tinggi dari tekanan darah di rumah, *therapeutic inertia*, overestimasi terhadap guideline, dan tidak sepatutnya dengan guideline.

Beberapa penelitian besar menunjukkan bahwa diperlukan sedikitnya 2 obat antihipertensi untuk mencapai tekanan darah target. Timbul pertanyaan : ***Kapan dan obat kombinasi yang mana yang digunakan ?*** Ini bisa dilihat dalam beberapa guideline, misalnya **JNC VII, ESH/ESC 2013, NICE, dan JSH**. Sedangkan target tekanan darah dapat dilihat dalam JNC 8. Guidelines ESH/ESC 2013 juga menunjukkan stratifikasi faktor risiko dan bagaimana memulai pengobatan hipertensi. Juga merekomendasikan terapi kombinasi, seperti gambar di bawah ini.



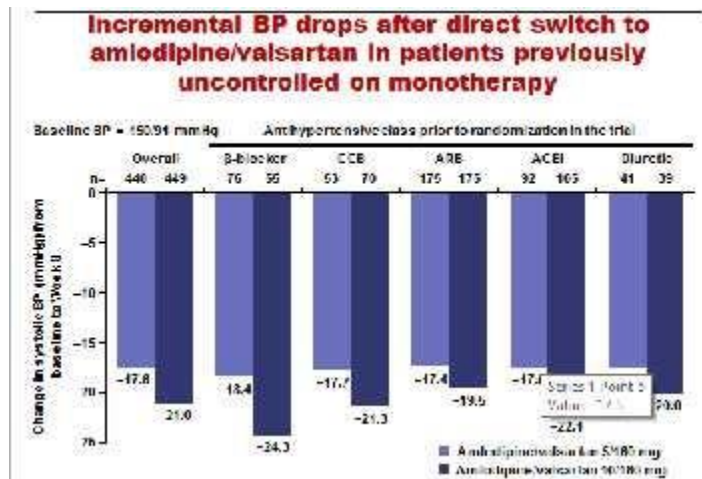
CCB dan ARB

CCB mempunyai beberapa efek antara lain merangsang sistem saraf simpatis, merangsang sistem RAS, menyebabkan dilatasi arteri, efektif pada pasien dengan kadar renin rendah, tidak bermanfaat pada pasien ginjal atau gagal jantung, menyebabkan edema perifer, serta mengurangi iskemik kardiak. Sedangkan ARB bermanfaat dalam menekan sistem RAS dan SNS, menyebabkan arterio- dan venodilasi, efektif pada pasien renin tinggi, bermanfaat pada pasien gagal ginjal dan jantung, serta mengurangi edema perifer. Kombinasi CCB dan ARB terbukti menimbulkan interaksi secara sinergis pada fungsi vaskuler dan ginjal, pada sistem saraf simpatis dan pada aktifitas sistem Renin-Angiotensin. Edema perifer yang timbul akibat CCB dapat diminimalisir oleh RAS inhibitor, dan ini meningkatkan tolerabilitas.



Kombinasi Amlodipine/Valsartan

Chapman dkk menunjukkan bahwa *compliance* terhadap pengobatan menurun akibat banyaknya obat yang dikonsumsi. Penelitian Gerbino dkk menunjukkan bahwa *compliance* bisa ditingkatkan dengan *single-pill combination* (SPC), lebih dibanding *free-combination*.



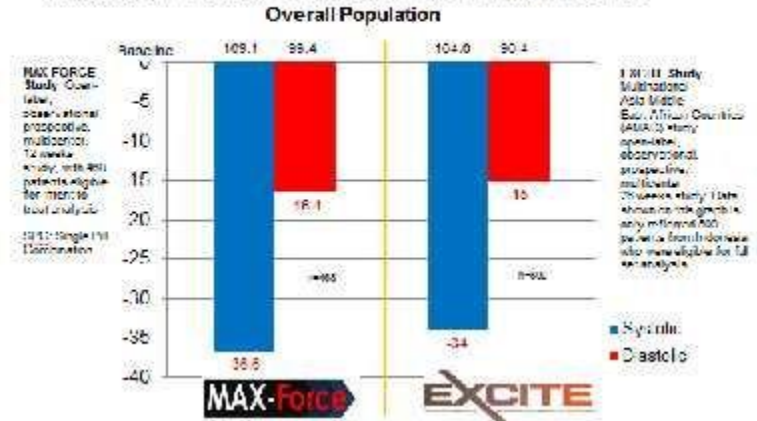
Penelitian *Allemann* dkk di gambar atas menunjukkan turunnya tekanan darah secara incremental setelah switch langsung dari monoterapi (b-blocker, CCB, ARB, ACE-I ataupun Diuretik) yang tidak terkontrol sebelumnya ke kombinasi amlodipine/valsartan. Kombinasi Amlodipine/Valsartan juga efektif pada pasien diabetes.

How about the real-world experiences on amlodipine/valsartan combination in hypertensive Indonesian patients?

Terdapat 2 penelitian tentang kombinasi Amlodipine/Valsartan pada pasien Indonesia yaitu MAX-FORCE dan EXCITE. Penelitian ini mencakup hampir 1000 pasien. Penelitian tersebut membuktikan bahwa kombinasi Amlodipine/Valsartan SPC dalam 12-26 minggu sangat kuat menurunkan baik sistolik maupun diastolik. Bahkan hasil sama secara konsisten juga didapat pada berbagai tipe pasien. Kombinasi ini selain aman juga dapat ditolerir dengan baik pada pasien hipertensi di Indonesia.

Indonesian Real-Life Experiences on Amlodipine/Valsartan SPC

Powerful BP reduction showed from two real-world studies



Kesimpulan

Hipertensi masih merupakan faktor risiko utama kardiovaskular. Masih terdapat *unmet need* dalam pengobatan hipertensi selama ini oleh karena masih banyaknya pasien yang belum terkontrol. Kebanyakan pasien tersebut membutuhkan lebih dari satu obat untuk mencapai target tekanan darah. Kombinasi CCB/ARB direkomendasikan oleh guideline oleh karena efikasinya, keamanannya serta tolerabilitasnya. Bukti pengalaman di Indonesia kombinasi amlodipine/valsartan menunjukkan hasil konsisten/sama seperti pada penelitian lain.



**Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2017
& Sumatera Cardiometabolic Forum**

Further readings:

1. Cohen JD. Manag Care 2009;18:51–8
2. Lawes et al. Lancet 2008;371:1513–8
3. Kearney et al. Lancet 2005;365:217–23
4. Wolf-Maier et al. Hypertension 2004;43:10–17
5. Kannel WB. Am J Hypertens. 2000;13:3S-10S
6. Wang et al. Chin J Epidemiol 2012;33:903–6
7. Aekplakorn et al. J Hypertens 2012;30:1734–42
8. Chiang et al. J Formos Med Assoc 2010;109:740–3
9. Erem et al. J Public Health 2009;31:47–58
10. Hernández-Hernández et al. J Hypertens. 2010;28:24-34
11. Wang TJ, Vasan RS. Circulation. 2005;112:1651-1662
12. Chobanian AV, et al. JAMA. 2003;289:2560-2572
13. Okonofua EC, et al. Hypertension. 2006;47:345-351
14. Kjeldsen et al Hypertension 1998; 31: 1014-1020
15. UKPDS group Lancet, 1998; 352: 854-865
16. AASK research group Arch Intern Med 168: 832-839
17. Dahlöf et al. Lancet 2005;366:895–906.
18. ALLHAT research group 2002; 288: 2981-2997
19. JNC 8. JAMA 2014;311(5):507-520
20. ESH-ESC 2013. European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219
21. The 2013 CHEP Recommendation
22. Mancia et al. Eur Heart J 2013;34(28):2159-219
23. Cummings, DM. Arch Intern Med, 1991; Vol 151 p 250-259.
24. Amy Barreras et al. BUMC PROCEEDINGS 2003;16:123–126.
25. Grassi G, J Hypertens 2001;19:1713-16
26. Chapman et al. Arch Intern Med 2005;165:1147–52
27. Gerbino & Shoheiber. Am J Health System Pharm 2007;64:1279–83
28. Allemann et al. J Clin Hypertens 2008;10:185–94
29. Arini et al. MAX FORCE Poster Publication at The 7th Scientific Meeting of InaSH 2013. Jakarta
30. Kalim H, et al. EXCITE Poster Publication at The 8th Scientific Meeting of InaSH 2014. Jakarta



**Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2017
& Sumatera Cardiometabolic Forum**
