PROFESOR HADYANTO LIM

FARMAKOLOGI KARDIOVASKULER

MEKANISME & APLIKASI KLINIS

Edisi 3

PT. SOFMEDIA

KATA PENGANTAR EDISI 2

Edisi kedua buku ini telah mengalami revisi, juga penambahan informasi yang paling up-to-date mengenai kemajuan farmakologi yang relevan dengan bidang kardiovaskuler dan kedokteran berbasis bukti. Perkembangan ilmu kedokteran yang sangat pesat mengakibatkan kesulitan bagi pembaca untuk mengikuti konsep pembelajaran khususnya kedokteran kardiovaskuler. Karena itu, dua tujuan utama yang menuntun pada penulisan buku ini di dalam kata pengantar edisi pertama merupakan upaya yang konsisten : memaparkan mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler dan seluler dan efek pengobatan terhadap penyakit kardiovaskuler serta interpretasi terhadap hasil uji klinis dengan mengacu pada farmakokinetik dan farmakodinamik obat kardiovaskuler.

Sesuai dengan rancangan pada edisi terdahulu, buku ini tetap disusun sebanyak 8 bab dengan urutan pembahasan sebagai berikut :

- Pengantar terapeutik
- Mekanisme kerja
- Farmakokinetik
- Efek samping dan interaksi obat
- Kedokteran berbasis bukti
- Aplikasi klinis

Penambahan informasi dan revisi dilakukan pada setiap urutan pembahasan, khususnya perkembangan penelitian, pemahaman farmakokinetik dan mekanisme kerja obat, kedokteran berbasis bukti, aplikasi hasil penelitian ke dalam praktek sehari-hari menjadi fokus utama. Gambar-gambar yang ditampilkan berwarna dapat mempermudah pemahaman teks. Karena itu, diharapkan bahwa edisi ini memberikan tambahan informasi yang sangat diperlukan bagi mahasiswa kedokteran dan kesehatan, dokter umum dan dokter spesialis, maupun para peneliti bidang kedokteran dan kesehatan, yang menjalankan profesi dan melakukan penelitian di bidang tersebut.

Revisi edisi ini dapat diterbitkan lebih cepat berkat saran dan masukan dari guru dan sahabat saya, Profesor Harun Rasyid Lubis, dr. SpPD, KGH, dan Profesor Jazanul Anwar, Dr, dr, SpFK, yang membedah buku edisi pertama pada saat peluncuran. Sebagai seorang guru besar dan pakar ternama di bidang ginjal dan hipertensi, saran Prof. Harun memungkinkan penambahan informasi pada bab obat antihipertensi, khususnya mengenai pedoman (guideline) penggunaan obat antihipertensi yang didasarkan pada kedokteran berbasis bukti dan cara pengukuran tekanan darah yang baik. Pedoman ini menuntun para klinisi dapat menerapkan kedokteran berbasis bukti ke dalam praktek klinis yang baik (good clinical practice). Harapan Prof. Jazanul, seorang spesialis farmakologi klinik dan guru besar emeritus, bahwa buku sejenis ini akan menjadi suatu kebutuhan mutlak baik mahasiswa, para dokter umum dan spesialis di seluruh Indonesia, memberikan suatu motivasi dan inspirasi yang kuat untuk menambah khazanah informasi farmakologi di bidang kardiovaskuler khususnya efek samping dan interaksi obat. Sehingga buku ini dapat menjadi buku ajar terapan, yang menyatukan pengetahuan farmakologi dan kedokteran berbasis bukti terkini untuk digunakan dalam praktek.

Buku edisi kedua ini dapat diselesaikan berkat dorongan semangat dan pengertian dari istri tercinta Sophia Hadyanto dan anak-anak saya Vina Hadyanto, Steven Hadyanto, dan Richard Hadyanto, yang senantiasa membuat hidup ini lebih bersahaja dan berarti untuk orang lain. Semoga kontribusi kami yang kecil ini, dalam pengamalan keilmuan di bidang farmakologi kardiovaskuler dapat bermanfaat bagi kita semua.

HADYANTO LIM

KATA PENGANTAR EDISI 3

Sesuai dengan perkembangan dan kemajuan farmakologi, khususnya farmakologi kardiovaskuler, maka buku edisi ke 3 ini direvisi, dengan menambah materi terkini pada seluruh bab, sesuai dengan format terbitan pertama. Revisi dilakukan sesuai dengan dasar tujuan penulisan : membahas farmakodinamik obat pada tingkat molekuler dan seluler, farmakokinetik, serta aplikasi klinis dengan mengacu pada kedokteran berbasis bukti dan pemahaman mekanisme, dan menerapkan dalam praktek klinis.

Untuk mencapai maksud tersebut, maka buku Farmakologi Kardiovaskuler edisi ke 3, tetap disusun sebanyak 8 bab, dengan pembahasan dilakukan secara berurutan :

- Pengantar terapeutik
- Mekanisme kerja
- Farmakokinetik
- Efek samping dan interaksi obat
- Kedokteran berbasis bukti
- Aplikasi klinis

Penambahan informasi diperoleh dari berbagai sumber penerbitan terkini sesuai dengan kebutuhan penerapan dalam praktek klinis sehari-hari, termasuk hasil penelitian penulis. Untuk itu, revisi dilakukan dengan menambah informasi yang relevan mulai dari bab 1 sampai bab 8, terutama pemahaman terbaru patobiologi, yang mengantarkan pada perkembangan penemuan obat, mekanisme kerja obat, farmakokinetik, hasil penelitian eksperimental dan klinis, yang disari dari berbagai jurnal internasional terkemuka di dunia, seperti: *Nature, Science, Lancet, New England Journal of Medicine, Circulation, Circulation Research, Cellular and Molecular Life Sciences, Journal of the American College of Cardiology, Hypertension, Stroke, European Heart Journal, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Current Cardiology Review* dan berbagai buku Farmakologi.

Karena itu, buku ini ditujukan kepada seluruh mahasiswa kedokteran dan kesehatan, para dokter umum dan spesialis, apoteker dan insan kesehatan, untuk memberikan tambahan informasi pengetahuan dalam pengobatan yang rasional, khususnya di bidang farmakologi kardiovaskuler, sekaligus memberikan motivasi dan inspirasi dalam penelitian.

Kepada penerbit PT Sofmedia, yang berkenan menerbitkan buku ini pada waktunya, saya haturkan banyak terima kasih.

Buku edisi ketiga dapat diselesaikan dan diterbitkan setelah terbitan edisi ke 2 tahun 2009. Dorongan semangat dan kesetiaan istri tercinta Sophia Hadyanto dan anak-anak saya Vina Hadyanto, Steven Hadyanto dan Richard Hadyanto, yang selalu memberikan keceriaan dan kedamaian dalam kehidupan, sehingga revisi buku ini dapat diselesaikan. Semoga hasil jerih payah kami yang kecil ini, bermanfaat dalam menambah khazanah ilmu pengetahuan farmakologi kardiovaskuler.

HADYANTO LIM

DAFTAR ISI

Kata Pengantar.....	iv
Daftar Isi	v
1. Obat Antihipertensi	1
2. ObatAntiangin	47
3. ObatAntiaritmia	85
4. Obat Gagal Jantung	118
5. Diuretik	152
6. Obat Hipolipidemik	171
7. Prostaglandin	204
8. Obat Antikoagulan, Antiplatelet dan Fibrinolitik	227
Indeks	268

1

OBAT ANTIHIPERTENSI

PENGANTAR TERAPEUTIK

- Regulasi Tekanan Darah
- Klasifikasi Tekanan Darah
- Cara Pengukuran Tekanan Darah
- Hubungan Tekanan Darah dengan Penyakit Kardiovaskuler
- Pendekatan pada Penderita Hipertensi

MEKANISME KERJA

DIURETIK

- Tiazid (hidroklorotiazid)
- Diuretik Hemat Kalium

SIMPATOLITIK

Penghambat reseptor adrenergik- α

- Doxazosin
- Prazosin
- Terazosin

Penghambat reseptor adrenergik- β

- Propranolol
- Atenolol
- Bisoprolol
- Carvedilol
- Metoprolol

Agonis reseptor- α_2 bekerja di sentral

- Klonidin
- α -Methyldopa

PENGHAMBAT ANGIOTENSIN

Penghambat enzim konversi angiotensin

- Kaptopril
- Enalapril

Penghambat reseptor angiotensin

- Losartan
- Valsartan
- Candesartan

VASODILATOR

Penghambat kanal kalsium

- Nifedipin
- Amlodipin
- Verapamil
- Diltiazem

Hidralazin

Minoksidil

Nitroprusid

OBAT ANTIHIPERTENSI BARU

FARMAKOKINETIK

EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT

KEDOKTERAN BERBASIS BUKTI

■ Obat Antihipertensi Baru

APLIKASI KLINIS

DAFTAR PUSTAKA

“The treatment of the hypertension itself is a difficult and almost hopeless task in the present state of our knowledge and in fact, for ought we know the hypertension may be an important compensatory mechanism which should not be tampered with even if it were certain that we could control it.”

--- Paul Dudley White

PENGANTAR TERAPEUTIK

Hipertensi adalah kenaikan tekanan arterial di atas nilai relatif normal.¹ Tekanan darah di atas nilai $\geq 140/90$ mmHg dikatakan tekanan darah tinggi (hipertensi). Dalam laporan WHO tahun 2009,² disebutkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko yang menduduki urutan pertama penyebab kematian di dunia, yang mempertemukan negara sedang berkembang (low income), negara berkembang (middle-income) dan negara maju (high income).³ Lebih dari 1 miliar penduduk di dunia terkena hipertensi,⁴ dan hampir tiga perempat dari jumlah ini (639 juta) tinggal di negara sedang berkembang dan berkembang dengan fasilitas pelayanan kesehatan terbatas dan kesadaran pengontrolan tekanan darah yang tidak baik.⁵ Karena itu, prevalensi hipertensi diprediksikan meningkat sebesar 60% (1,56 miliar) pada tahun 2025.⁶

Berdasarkan laporan Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure ke 7 disebutkan bahwa hipertensi didasarkan pada pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik.⁷ Isolated systolic hypertension (ISH) adalah kenaikan tekanan sistolik (biasanya lebih dari 140-160 mmHg) tanpa kenaikan tekanan diastolik. Sedangkan isolated diastolic hypertension (IDH), jika tekanan diastolik ≥ 90 mmHg tanpa kenaikan tekanan darah sistolik (< 140 mmHg). Hipertensi atau hipertensi sistolik diastolik adalah jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Meskipun kenaikan tekanan darah dapat dicegah,⁸ kenaikan tekanan darah yang berlangsung secara kronik dapat meningkatkan risiko kerusakan terhadap jantung, ginjal, otak dan penyakit kardiovaskuler lainnya (aterosklerosis) serta kenaikan angka mortalitas.⁹ Komplikasi stroke akibat hipertensi tercatat sebesar 54% dan penyakit jantung koroner 47% pada populasi di seluruh dunia.¹⁰

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian sebesar hampir sepertiga dari seluruh kematian manusia di dunia, dan hampir 40% penyebab kematian pada populasi di Amerika Serikat.⁷ Barangkali hipertensi merupakan faktor risiko yang paling besar terhadap prevalensi penyakit kardiovaskuler.⁵ Risiko kematian akibat penyakit jantung iskemik dan stroke menjadi dua kali lipat pada setiap kenaikan tekanan darah sistolik sebesar 20 mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar 10 mmHg.⁷ Insiden hipertensi, terutama tekanan darah

sistolik meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Kurang lebih separuh dari penduduk berusia 60-69 tahun dan tiga perempat orang berusia di atas 70 tahun menderita hipertensi. Kira-kira 20% orang dewasa di Amerika Serikat menderita tekanan darah tinggi.⁷

Diperkirakan bahwa 30% penderita hipertensi pada orang dewasa tidak mengetahui bahwa mereka mendapat hipertensi, dan lebih dari 40% tidak mendapat pengobatan, dan pengobatan yang adekuat tidak diberikan pada lebih dari dua pertiga penderita yang mendapat pengobatan. Karena itu, jelas bahwa pengobatan hipertensi yang terkontrol baik tetap merupakan tujuan pengobatan.^{1,11}

Regulasi Tekanan Darah

Tekanan darah arterial merupakan produk dari curah jantung (cardiac output) dan tahanan perifer (total peripheral resistance). Untuk memenuhi perfusi jaringan secara optimal di seluruh tubuh, tekanan darah diatur oleh satu sistem pengaturan fisiologik yaitu sistem neuronal dan hormonal secara terintegrasi. Apabila tekanan darah menurun akibat salah satu sebab, termasuk pemberian obat antihipertensi, maka satu atau lebih mekanisme regulasi akan teraktivasi untuk mengkompensasi penurunan tekanan darah arterial (Gambar 1).⁷

Pengaturan tekanan darah terutama dilakukan oleh sistem saraf simpatis dan ginjal melalui efeknya terhadap curah jantung dan tahanan perifer. Namun, berbagai substansi vasoaktif dan zat lainnya dihasilkan dinding pembuluh darah ikut berperan dalam pengaturan tekanan darah dan patofisiologi hipertensi.¹² Berbagai faktor yang meningkatkan milieu terjadinya hipertensi, termasuk angiotensin II, aldosteron, sitokin dan perubahan regangan serta *shear stress* pembuluh darah, dapat merangsang sumber enzim seperti NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase, NO (nitric oxide) synthase dan mitokondria untuk menghasilkan ROS (reactive oxygen species) dan kondisi ini berkontribusi terhadap kejadian hipertensi.¹³

Pada susunan saraf pusat, ROS meningkatkan sympathetic outflow (aktivitas sistem saraf simpatis), sedangkan di dalam pembuluh darah, ROS menginduksi vasokonstriksi dan di dalam ginjal, menyebabkan retensi garam dan air.¹³ Peningkatan ROS selain menyebabkan hipertensi, juga

meningkatkan respon inflamasi, yang selanjutnya meningkatkan kenaikan tekanan darah.¹⁴ ROS mengaktivasi faktor transkripsi proinflamasi seperti Nrf2, NFκB (nuclear factor kappa B) dan AP1 (activator protein 1),¹⁵ yang selanjutnya memodulasi molekul adhesi dan kemokin sehingga meningkatkan akumulasi sel-sel inflamatori. ROS juga mempengaruhi polarisasi sel T dan sekresi sitokin. Sel-sel inflamatori seperti makrofag dan granulosit, dapat menghasilkan ROS, yang selanjutnya memperberat lingkungan yang sudah oksidatif.¹⁴

Stimuli hipertensi seperti angiotensin II, ROS dan garam dapat meningkatkan akumulasi sel T teraktivasi di dalam lemak perivaskuler dan ginjal (Gambar 1).¹⁴ Di tempat ini, sel-sel ini menghasilkan sitokin yang berpengaruh terhadap sel vaskuler dan epitel ginjal. Di samping itu, IL-17, molekul proinflamatori yang dihasilkan sel T helper 17 (TH)¹⁷, juga berkontribusi terhadap hipertensi melalui rekrutmen sel inflamatori ke dalam jaringan perivaskuler dan merangsang pelepasan kemokin.¹⁶

Curah jantung, sebagai produk isi sekuncup (stroke volume) dan denyut jantung, meningkat akibat rangsangan simpatis melalui aktivasi reseptor adrenergik-β₁ di dalam jantung. Selain itu, curah jantung juga diatur oleh ginjal melalui pengaturan volume darah, yang turut menentukan tekanan pengisian jantung dan isi sekuncup.

Tahanan perifer terutama ditentukan tahanan terhadap aliran darah melalui pembuluh darah arteriole, dengan area penampang melintang bergantung pada tonus otot arteriole. Melalui aktivasi terhadap reseptor adrenergik-α₁, dan rangsangan saraf simpatis, terjadi kontraksi otot polos arteriole, dan timbul vasokonstriksi. Berbagai substansi dihasilkan di dalam darah seperti vasopresin dan angiotensin II, menimbulkan vasokonstriksi. Zat-zat lain seperti adenosin, serotonin, endotelin dan prostaglandin, juga sejumlah substansi dihasilkan jaringan lokal mempunyai efek terhadap tonus otot arteriole. Substansi ini mengatur tekanan darah melalui jaringan dan berpengaruh terhadap tekanan arteri sistemik (Gambar 2).²

Gambar 1. Peran sel T dan inflamasi terhadap kejadian hipertensi. Stimuli hipertensi seperti angiotensin II, ROS dan garam menyebabkan sedikit peningkatan tekanan darah prehipertensi, karena stimuli sentral dan efek langsung terhadap ginjal dan pembuluh darah. Kondisi ini menyebabkan pembentukan neoantigen, dan meningkatkan aktivasi sel T. Sel T teraktivasi masuk ke dalam ginjal dan pembuluh darah. Molekul dari sel T helper seperti IL-17 meningkatkan masuknya sel inflamatori seperti makrofag. Sel inflamatori ini melepaskan sitokin dan menyebabkan vasokonstriksi serta meningkatkan retensi garam dan air, sehingga menyebabkan hipertensi berat.

Dikutip dari 2. Harrison DG, Guzick TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. *Inflammation, Immunity, and Hypertension*. *Hypertension*. 2011;57:132-140.

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

Penurunan tekanan arterial menginduksi pelepasan renin dari sel jukstaglomerulus ginjal ke dalam darah. Penurunan tekanan perfusi ginjal dan aktivasi barorefleks melalui rangsangan simpatis pada reseptor β-adrenergik menyebabkan pelepasan renin. Renin akan mengubah angiotensinogen yang disintesis di hati menjadi decapeptida angiotensin I (Gambar 3).¹ Kemudian angiotensin I dikonversi menjadi oktapeptida angiotensin II oleh angiotensin converting enzyme (ACE) yang terdapat di membran sel endotel, terutama di paru. Angiotensin II menyebabkan konstiksi pembuluh darah,

meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis, dan menyebabkan retensi Na⁺ dan air akibat kerja langsung pada intrarenal dan merangsang pelepasan hormon aldosteron dari korteks adrenal.¹

Gambar 2. Mekanisme kompensasi fisiologik yang mengkompensasi penurunan tekanan darah. SSS, sistem saraf simpatis.

Modifikasi dari Gordon FJ. *Antihypertensive drugs*. In: Minnemen and Wecker eds. *Brody's Human Pharmacology*. Elsevier Mosby. 2005 p. 149-162.

Sistem Saraf Simpatis

Sistem saraf simpatis mengatur tekanan darah dalam jangka pendek melalui refleks baroreseptor. Refleks baroreseptor teraktivasi bila terjadi penurunan tekanan darah, dan menyebabkan peningkatan aktivitas simpatis, yang selanjutnya mengakibatkan: (Gambar 4).¹⁷

- peningkatan daya dan kecepatan kontraksi jantung dan peningkatan pengisian jantung, yang menyebabkan peningkatan curah jantung.
- konstriksi hampir semua pembuluh darah, sehingga total peripheral resistance (TPR) meningkat dan aliran balik vena (venous return) bertambah.
- pelepasan renin dari ginjal.
- retensi garam dan air, melalui saraf simpatis yang menginervasi aliran pembuluh darah dan tubulus renalis.

Melalui mekanisme ini, sistem saraf simpatis dan ginjal mempertahankan tekanan darah arterial dalam rentang waktu yang sempit ketika seseorang dalam kondisi istirahat, dan mengatur tekanan darah dalam respon terhadap perubahan posisi tubuh dan aktivitas fisik.

Sistem Vasopresin

Pelepasan vasopresin (hormon antidiuretik) dari neurohipofisis kelenjar hipofise melalui barorefleks dapat terjadi akibat penurunan tekanan darah. Vasopresin akan menyebabkan peningkatan retensi air oleh duktus kolektus renal.

Gambar 3. Renin angiotensin aldosteron system. Pelepasan renin merangsang konversi angiotensinogen (dari hati) menjadi angiotensin I, yang selanjutnya dikonversi ke angiotensin II oleh angiotensin converting enzyme (ACE). Angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi, pelepasan aldosteron (korteks adrenal) dan retensi Na^+ . Retensi Na^+ menyebabkan kenaikan tekanan darah dan penurunan renin, sehingga terjadi proses homeostasis.

Dikutip dari Page C, Curtis M, Walker M, Hoffman B. *Drugs and the cardiovascular system*. In : *Integrated Pharmacology*. 3rd ed. Mosby Elsevier, Spain. 2006, p. 371-434.

Retensi Cairan oleh Ginjal

Ginjal mengeluarkan Na^+ dan air dalam jumlah lebih kecil sebagai reaksi penurunan tekanan darah. Ekspansi cairan ekstraseluler dan volume plasma akan meningkatkan curah jantung dan tekanan arterial, dan kondisi ini dapat mengurangi efek penurunan tekanan darah dari obat antihipertensi yang diberikan.

Regimen obat antihipertensi yang paling efektif adalah dapat mengintervensi salah satu atau lebih mekanisme fisiologik tersebut. Obat antihipertensi biasanya harus diberikan seumur hidup.²

Klasifikasi Tekanan Darah

Klasifikasi terbaru mengenai tekanan darah yang dilaporkan oleh the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure ke 7 (JNC 7) tahun 2003 memasukkan istilah "prehypertension" bila tekanan darah sistolik berkisar antara 120-139 mmHg, dan tekanan darah distolik adalah 80-89 mmHg, atau keduanya (Tabel 1).¹⁸ Perubahan lain dari JNC 6 (1997) adalah bergabungnya hipertensi stadium 2 dan 3 menjadi kategori hipertensi stadium 2. Revisi ini menunjukkan bahwa pendekatan penatalaksanaan

pada kedua stadium terdahulu adalah sama dan tidak berbeda dalam efek terhadap kardiovaskuler (Tabel 2).¹⁸

Tujuan klasifikasi baru ini untuk mengidentifikasi individu melakukan perubahan gaya hidup dalam menurunkan tekanan darah secara dini untuk mencegah progresivitas peninggian tekanan darah. Pengobatan dapat diberikan pada pasien hipertensi dengan diabetes atau jika perubahan gaya hidup gagal

menurunkan tekanan darahnya pada tingkat yang diharapkan $\leq 130/80$ pada pasien diabetes.¹²

Pada hipertensi stadium 1 harus dikonfirmasi ulang dalam waktu 2 bulan dan dilakukan pengobatan jika diperlukan. Sedangkan hipertensi stadium 2 harus sesegera diobati jika tekanan darah di atas 180/110 mmHg. Evaluasi perlu dilakukan dalam waktu 1 bulan jika diberikan obat menurunkan tekanan darah.

Gambar 4. Efek sistem saraf otonomi terhadap pengaturan tekanan darah. Resistensi vaskuler hanya dipengaruhi sistem saraf simpatis, sedangkan curah jantung oleh saraf simpatis dan parasimpatis. SYM, simpatis. PARA, parasimpatis. Modifikasi dari Gordon FJ. *Antihypertensive drugs*. In: Minnemen and Wecker eds. *Brody's Human Pharmacology*. Elsevier Mosby. 2005 p. 149-162.

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah untuk Dewasa pada JNC 7

Klasifikasi Tekanan Darah	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
Normal	< 120	dan < 80
Prehipertensi	120-139	atau 80-89
Hipertensi stadium 1	140-159	atau 90-99
Hipertensi stadium 2	> 160	atau >100

Dikutip dari Chobanian AV, et al. *Seventh Report of the Joint National Committee of the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.

Tabel 2. Perubahan Klasifikasi Tekanan Darah

Kategori JNC 6		Kategori JNC 7	
TDS/TDD			
Optimal	< 120/80	⇒	Normal
Normal	120-129/80-84	}	
Perbatasan (borderline)	130-139/85-89		
Hipertensi Stadium 1	≥ 140/90	⇒	Hipertensi Stadium 1
Hipertensi Stadium 2	140-159/90-99	⇒	
Hipertensi Stadium 3	160-179/100-109	}	Stadium 2
	≥ 180/110		

Dikutip dari Chobanian AV, et al. *Seventh Report of the Joint National Committee of the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.

Guideline terbaru dari European Hypertension Society/European Society of Cardiology (EHS/ESC) tahun 2007,¹⁹ tetap menggunakan klasifikasi tahun 2003 (Tabel 3),¹⁹ dengan menekankan pada risiko kardiovaskuler total. Nilai batas hipertensi derajat 1 dibuat sebagai TDS 140-159 mmHg dan TDD 90-99 mmHg. Pertimbangan pengobatan bersifat fleksibel, tidak hanya mengacu pada nilai batas hipertensi tetapi juga profil risiko kardiovaskuler total (Tabel 4).¹⁹ Misalnya, pengobatan dapat diberikan pada level tekanan darah tinggi disertai dengan risiko kardiovaskuler tinggi, namun masih perlu dipertimbangkan pada pasien dengan risiko rendah. Karena itu, keputusan terapi didasarkan pada tingkat TDS dan TDD dan tingkat risiko kardiovaskuler total. Namun, semua pasien dengan hipertensi derajat 2 dan 3 yang telah diukur berulang, harus mendapat pengobatan dengan obat antihipertensi karena penelitian acak tersamar telah membuktikan bahwa penurunan tekanan darah akan menurunkan angka

morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler, tanpa memperhatikan tingkat risiko kardiovaskuler total (moderat, berat atau sangat berat).^{20,21}