

# Spironolakton sebagai Terapi Tambahan pada Hipertensi Resisten

Hipertensi resisten (HR) didefinisikan sebagai tekanan darah (TD) di atas sasaran meskipun telah diterapi dengan 3 kelas obat-obat antihipertensi yang berbeda (termasuk diuretik). Definisi ini digunakan dalam *guideline* hipertensi Eropa pada tahun 2013 ataupun Amerika tahun 2014. Diagnosis HR bergantung pada eksklusi penyebab-penyebab sekunder hipertensi, seperti hiperaldosteronisme, feokromositoma, dan obat, serta kepatuhan pasien. Prevalensi HR diperkirakan pada 10-30% pasien hipertensi dan berkaitan dengan peningkatan kejadian kardiovaskular (KV) hampir 50% dibandingkan risiko populasi bukan HR.

Secara umum, penurunan TD pasien HR akan mengurangi kejadian KV. Berdasarkan *guideline* yang dikeluarkan *European Society of Hypertension* dan *European Society of Cardiology* pada tahun 2013, direkomendasikan penambahan *mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)*, *amiloride*, atau *doxazosin* pada terapi yang telah ada, namun rekomendasi ini lemah dan tidak merinci obat mana yang menjadi preferensi dibandingkan obat lainnya. Pada tahun 2014, *American Society of Hypertension* dan *International Society of Hypertension* mengeluarkan sebuah *joint statement* yang merekomendasikan penambahan MRA,  $\alpha$ -blocker,  $\beta$ -blocker, obat kerja sentral, atau vasodilator direk, juga tidak memberikan preferensi obat yang dipilih dari antara opsi-opsi tersebut. Pedoman dari *The Eight Joint National Committee (JNC 8)* untuk penatalaksanaan TD tinggi pada dewasa merekomendasikan penambahan obat  $\beta$ -blocker atau MRA pada pasien dengan TD di atas-sasaran meskipun telah mendapat terapi diuretik, *angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)*, atau *angiotensin receptor blocker (ARB)*, dan *calcium channel blocker (CCB)*, namun juga tidak menyebutkan obat tambahan pilihan yang dianjurkan.

Ulasan sistematik yang dilakukan oleh Tataru

Tabel. Karakteristik studi-studi yang digunakan.

Study	Design	Country	Patients	Treatment	Duration	Results
Abolghasemi et al. [8], 2011	DB, PC, RCT	Iran	N = 41 RH and CKD (eGFR 25-50 ml/min) Mean age: 50 years 54% male	SPI 25-50 mg daily vs. PL	12 weeks	Mean change in office BP vs. BL: $-36/12 \pm -10/2$ mmHg with SPI (BP in control group "did not change")
Ohtani et al. [9], 2013	DB, PC, RCT	Denmark	N = 119 RH and T2DM Mean age: 63 years 76% male	SPI 12.5-50 mg daily vs. PL	16 weeks	Mean between-group difference in office BP: $-15.8$ mmHg (95% CI $-21.8$ to $-9.8$ ) Mean between-group difference in 24-h ambulatory BP: $-8.9$ mmHg (95% CI $-13.2$ to $-4.6$ )
Ni et al. [10], 2014	DB, PC, RCT	China	N = 75 RH and ESRD on dialysis with oliguria or anuria Mean age: 55 years 59% male	SPI 12.5-50 mg daily vs. PL	12 weeks	Mean between-group difference in morning BP: $-17.0$ mmHg (95% CI $-18.0$ to $-16.0$ ) Mean between-group difference in 24-h ambulatory BP: $-12.5$ mmHg (95% CI $-13.8$ to $-11.2$ )
Vidavik et al. [11], 2014	DB, PC, RCT	Czech Republic	N = 161 RH Mean age: 60 years 68% male	SPI 25 mg daily vs. PL	8 weeks	Mean between-group difference in office BP: $-9.9$ mmHg (95% CI $-14.6$ to $-5.1$ ) Mean between-group difference in 24-h ambulatory BP: $-10.5$ mmHg (95% CI $-14.6$ to $-6.3$ )
Williams et al. [13], 2015	DB, PC, crossover RCT	United Kingdom	N = 315 RH Mean age: 61 years 69% male	SPI 25-50 mg daily vs. DOX MR 4-8 mg daily, BIS 5-10 mg daily vs. PL	12 weeks	Mean between-group difference in clinic systolic BP: SPI vs. PL: $-9.9$ mmHg (95% CI $-11.3$ to $-8.6$ ), SPI vs. DOX: $-4.4$ mmHg (95% CI $-5.8$ to $-3.1$ ), SPI vs. BIS: $-4.4$ mmHg (95% CI $-5.8$ to $-3.1$ ) Mean between-group difference in clinic diastolic BP: SPI vs. PL: $-4.2$ mmHg, SPI vs. DOX: $-0.9$ mmHg, SPI vs. BIS: $-1.2$ mmHg Mean between-group difference in home systolic BP: SPI vs. PL: $-3.7$ mmHg (95% CI $-9.7$ to $-7.7$ ), SPI vs. DOX: $-4.0$ mmHg (95% CI $-5.0$ to $-3.0$ ), SPI vs. BIS: $-4.5$ mmHg (95% CI $-5.5$ to $-3.5$ ) Mean between-group difference in home diastolic BP: SPI vs. PL: $-4.3$ mmHg, SPI vs. DOX: $-0.6$ mmHg, SPI vs. BIS: $-0.6$ mmHg
Djoumak et al. [14], 2016	SB, AC, RCT	Cameroon	N = 17 RH and T2DM Mean age: 63 years 47% male	SPI 25 mg daily vs. candesartan 8 mg daily, atenolol 100 mg daily or methyldopa 750 mg daily	4 weeks	Mean change in office BP from BL: 33/14 mmHg with SPI vs. 14/5 mmHg with control Mean change in self-measured BP from BL: 17/5 mmHg with SPI vs. 9/5 mmHg with control

AC active comparator, BIS bisoprolol, BL baseline, BP blood pressure, CI confidence interval, CKD chronic kidney disease, DB double-blind, DOX doxazosin, eGFR estimated glomerular filtration rate, ESRD end-stage renal disease, MR modified release, PC placebo-controlled, PL placebo, RCT randomized controlled trial, RH resistant hypertension, SB single-blind, SPI spironolactone, T2DM type 2 diabetes mellitus

AP, et al, meninjau beberapa uji acak terkontrol yang membandingkan obat anti-hipertensi dengan kontrol pada pasien HR. Luaran yang diuji meliputi perbedaan TD, kejadian KV, dan efek samping serius. Untuk menguji bias serta mengevaluasi mutu dari uji-uji acak terkontrol tersebut digunakan *The Cochrane Collaboration's tool*. Setelah melewati proses seleksi dan pengujian, teridentifikasi 6 uji acak terkontrol yang melibatkan 749 partisipan. Empat uji acak terkontrol membandingkan spironolakton dengan plasebo, sedangkan 2 uji lainnya menggunakan komparator aktif. Hasil 4 uji pertama, yaitu: dibandingkan dengan plasebo, spironolakton menurunkan rerata TD office sebesar 10 - 20 mmHg/3 - 9 mmHg dan TD rumah sebesar 10/4 mmHg. Jika dibandingkan dengan *doxazosin* atau bisoprolol, spironolakton menurunkan

TD sistolik klinik dan rumah, namun tidak berpengaruh terhadap TD diastolik. Rincian dari hasil-hasil studi tersebut dapat dilihat pada tabel. Kejadian hiperkalemia terjadi pada 3% dari pasien-pasien yang mendapat spironolakton. Kejadian KV tidak dilaporkan secara konsisten.

Keterbatasan studi-studi ini yaitu jumlah subjek, durasi pemantauan, dan pelaporan yang inkonsisten dari luaran klinis bermakna dan/atau kejadian efek samping serius. Simpulan ulasan sistematik ini menyatakan bahwa spironolakton memiliki bukti terbaik sebagai terapi farmakologis tambahan pada pasien dengan HR. Dibutuhkan studi yang lebih luas dan konsisten untuk mengonfirmasi temuan ini. (JCH)

## REFERENSI:

- Tataru AP, Barry AR. A systematic review of add-on pharmacologic therapy in the treatment of resistant hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Mar 27. doi: 10.1007/s40256-017-0224-5.