

Perbandingan Efektivitas Antihipertensi pada Terapi Stroke Iskemik: Kajian Literatur

The Use of Antihypertensive Drug for Ischemic Stroke: Narrative Review

Luna Ivanka Dwi ELavia¹, Zullies Ikawati^{2*}, Tri Murti Andayani²

¹ Mahasiswa Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Zullies Ikawati; Email: zuliies_ikawati@ugm.ac.id

Submitted: 13-06-2024

Revised: 19-06-2024

Accepted: 20-06-2024

ABSTRAK

Stroke merupakan penyakit pada otak berupa gangguan fungsi syaraf, yang munculnya mendadak, progresif, dan cepat. Gangguan fungsi syaraf pada stroke disebabkan oleh gangguan peredaran pada otak non traumatik. Hipertensi merupakan salah satu faktor kejadian stroke. Penanganan hipertensi pada pasien stroke iskemik diharapkan dapat meningkatkan atau memperbaiki outcome klinis pada pasien. Rekomendasi obat antihipertensi untuk pasien stroke antara lain alfa-2-adrenoreseptor agonis, ACEI, ARB, BB, CCB dan diuretik. Studi ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan antihipertensi pada pasien stroke iskemik dengan metode tinjauan naratif menggunakan artikel dari database Cochrane, Pubmed, dan Scopus. Pencarian artikel menggunakan kata kunci antihypertensive, clinical outcome, stroke iskemik, case study, cohort dan Randomized Control Trial (RCT), yang terbit antara tahun 2014 hingga 2024. Hasil penyaringan didapatkan 7 artikel studi yang masuk kriteria inklusi dan eksklusi. Antihipertensi golongan CCB dan ARB lebih direkomendasikan karena dapat memberikan perbaikan pada luaran klinik pasien. Kesimpulan pada studi tinjauan naratif ini yaitu terapi antihipertensi pada pasien stroke iskemik selama rawat inap disesuaikan dengan kondisi klinik pasien. Antihipertensi golongan CCB dan ARB lebih direkomendasikan karena efektivitasnya terhadap penurunan tekanan darah dan perbaikan luaran klinik pasien stroke iskemik.

Kata kunci: Antihipertensi; Luaran Klinik; Stroke Iskemik

ABSTRACT

Stroke is a disease of the brain nerve function, appearing suddenly, progressively and quickly. Nervous function disorders in stroke are caused by non-traumatic brain blood circulation disorders. Hypertension is one of the factors causing stroke. Treatment of hypertension in ischemic stroke patients is expected to improve blood pressure or improve clinical outcomes in patients. Recommended antihypertensive drugs for stroke patients include alpha-2-adrenoceptor agonists, ACEI, ARB, BB, CCB and diuretics. This study aims to determine the effectiveness of using antihypertensives in ischemic stroke patients using a narrative review method using articles from the Cochrane, Pubmed and Scopus databases. The search for articles used the keywords, antihypertensive, clinical outcome, ischemic stroke, case study, cohort and Randomized Control Trial (RCT), which were published between 2014 and 2024. The filtering results obtained 7 study articles that met the inclusion and exclusion criteria. CCB and ARB antihypertensives are more recommended, with patient clinical outcomes improving. The conclusion of this narrative review study is that antihypertensive therapy in ischemic stroke patients during hospitalization is adjusted to the patient's clinical condition. CCB and ARB antihypertensives are recommended because of their effectiveness in reducing blood pressure and improving clinical outcomes in ischemic stroke patients.

Keywords: Antihypertensive; Clinical outcome; Ischemic stroke

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit pada otak berupa gangguan fungsi syaraf, yang munculnya mendadak, progresif dan cepat. Gangguan fungsi syaraf pada stroke disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak non traumatik¹. Stroke non hemoragik atau disebut stroke iskemik adalah tipe

stroke yang paling sering terjadi, hampir 80% dari semua stroke disebabkan oleh gumpalan atau sumbatan pada arteri yang mengalir ke otak. Salah satu gejala stroke yaitu kelemahan anggota gerak dan paresis nervus VII dan XII yang mengarah pada stroke iskemik, sehingga diperlukan penanganan segera untuk menghindari komplikasi lebih lanjut ².

Stroke menempati urutan ke-4 sebagai penyebab kematian utama di Amerika Serikat selama 4 dekade terakhir. Tingkat insiden stroke telah meningkat lebih dari 100% di negara berkembang ³. Angka kejadian stroke iskemik sebanyak 87%, sedangkan stroke hemoragik sebesar 13% ⁴. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan 10,9 orang per mil di antaranya mengalami stroke. Jumlah ini meningkat dari riset sebelumnya pada tahun 2013 yaitu 7 orang per mil mengalami stroke. Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2018 melaporkan penderita stroke meninggal sebanyak 6,7 juta jiwa (38,3%) dan mengalami kecacatan sebanyak 65% dari seluruh penderita ⁵.

Risiko terjadinya stroke meningkat seiring dengan banyaknya faktor risiko. Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko stroke, dengan angka kejadian mencapai 79% ⁶. Hipertensi merupakan suatu kondisi peningkatan tekanan darah (TD) melebihi 140/90 mmHg yang persisten ⁷. Terapi antihipertensi pada pasien stroke direkomendasikan sebagai terapi sekunder untuk pencegahan terhadap terjadinya stroke berulang, menurunkan risiko terjadinya edema otak, risiko hemoragik, dan mencegah kerusakan vaskular lebih lanjut ⁸.

Penatalaksanaan hipertensi yang tepat pada stroke iskemik sangat mempengaruhi morbiditas dan mortalitas stroke. Terapi dengan target penurunan darah berpengaruh pada penurunan kejadian stroke berulang. Pemberian terapi pencegahan sekunder secara optimal dapat mencegah terjadinya stroke berulang sebesar 80% ⁹. Penanganan hipertensi pada pasien stroke iskemik diharapkan dapat meningkatkan atau memperbaiki outcome klinis pada pasien, dengan menangani peningkatan tekanan darah pada kondisi akut diharapkan kerusakan yang terjadi pada sistem syaraf akan menjadi seminimal mungkin dan tidak terjadi komplikasi yang membahayakan jiwa pasien seperti terjadinya perdarahan pada pembuluh darah yang tersumbat ¹⁰.

Guideline AHA 2018 merekomendasikan beberapa golongan obat antihipertensi pada stroke iskemik seperti alfa-adrenoreseptor antagonis, ACEI, ARB, beta-adrenoreseptor antagonis, CCB, diuretik ¹¹.

Pemilihan antihipertensi dilakukan berdasarkan tingkatan klasifikasi hipertensi dan indikasi penyakit penyerta pasien. Golongan obat yang digunakan untuk pengontrolan tekanan darah pada pasien stroke iskemik antara lain diuretik, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor blocker (ARB), dan calcium channel blocker (CCB) ⁷.

Penggunaan antihipertensi pada pasien stroke iskemik masih memerlukan banyak penelitian untuk menentukan efeknya terhadap tekanan darah dan outcome klinis. Tinjauan naratif ini dirancang untuk mengetahui penggunaan antihipertensi pada pasien stroke iskemik dan efeknya terhadap tekanan darah dan outcome klinis pasien. Hal ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang efek antihipertensi terhadap tekanan darah dan perbaikan outcome klinis pasien selama perawatan stroke iskemik.

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan naratif, adapun tujuan pada penelitian ini yaitu meninjau berbagai studi tentang penggunaan antihipertensi pada stroke iskemik. Data diperoleh dengan mengidentifikasi dan memilih artikel penelitian terkait topik penelitian. Kemudian memilih artikel penelitian yang memenuhi kriteria. Kemudian tahapan akhir yaitu melakukan review dan ekstraksi data pada setiap studi.

Pencarian studi yang relevan menggunakan database Cochrane, Pubmed dan Scopus pada April 2024. Pencarian literatur yang diterbitkan menggunakan bahasa Inggris dengan kata kunci: *antihypertensive*, *clinical outcome*, dan *stroke ischemic, case study, cohort* dan *Randomized Control Trial*, yang terbit antara tahun 2014 hingga 2024. Istilah penelusuran merupakan kombinasi dari "AND" dan "OR" untuk memastikan bahwa artikel yang relevan ditemukan.

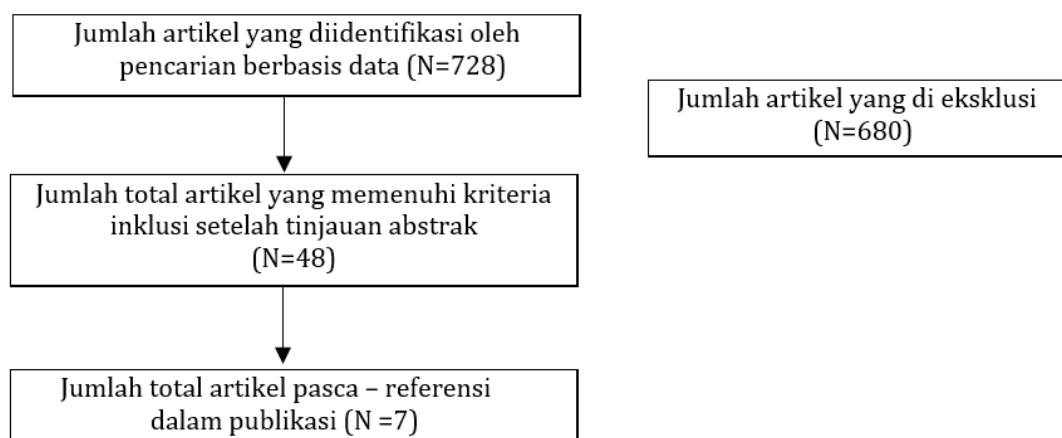


Figure 1. Diagram alur pemilihan artikel

Pencarian dengan kata kunci menghasilkan 728 Artikel di Cochrane, Pubmed, dan Scopus. Setelah meninjau artikel dan mengidentifikasi lebih lanjut artikel yang diterima, hanya 7 Artikel yang memenuhi kriteria. Artikel yang dipilih yaitu artikel yang terbit antara tahun 2014 hingga 2024.

Ekstrak Data

Ekstraksi data dilakukan secara mandiri dengan mengekstrak data dari desain penelitian dan sampel penelitian untuk setiap artikel penelitian yang terpilih.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Calcium Channel Blockers (CCB)

CCB memiliki efektivitas pencegahan stroke yang lebih baik dibandingkan dengan antihipertensi golongan lain. Obat golongan CCB bekerja dengan cara memblokir aliran kalsium pada saraf pusat sehingga mengurangi cedera iskemik dan nekrosis neuron di area otak ¹².

Amlodipin lebih banyak digunakan dibandingkan dengan golongan CCB yang lain karena amlodipin bersifat vaskular selektif, memiliki waktu paruh yang panjang, dan absorpsi yang lambat sehingga mencegah TD turun secara mendadak ¹³. Golongan CCB menyebabkan relaksasi otot jantung dengan memblokir saluran kalsium sehingga mengurangi masuknya ekstraseluler kalsium di dalam sel dan menyebabkan terjadinya vasodilatasi ⁷.

CCB mengurangi risiko stroke sebesar 44%–55% dan demensia terkait stroke sebesar 50% ¹². CCB dihidropiridin adalah CCB yang paling banyak digunakan dan amlodipin merupakan CCB dihidropiridin yang paling banyak diresepkan. Amlodipine adalah antihipertensi golongan CCB yang paling sering diresepkan, mengingat sifat farmakokinetik dan farmakodinamik yang menguntungkan. Amlodipin memiliki waktu paruh yang panjang dan bioavailabilitas yang baik, serta durasi kerja yang lama sehingga memungkinkan diberikan sebagai dosis harian. Amlodipine dapat mengurangi risiko kejadian kardiovaskular (termasuk gangguan peredaran darah otak) lebih baik dibandingkan dengan obat antihipertensi golongan lain. CCB tidak menyebabkan withdrawal syndrom dan sangat cocok untuk pasien hipertensi lanjut usia yang menderita angina pektoris stabil atau diabetes mellitus karena dapat diberikan bersamaan dengan obat lain seperti antibiotik, obat antiinflamasi nonsteroid, dan agen antidiabetes ¹⁴.

Berdasarkan Cao Tuch Sinh dkk (2017), dalam penelitiannya yang membandingkan dua obat golongan CCB yaitu lercanidipine dan amlodipin pada pasien stroke iskemik didapatkan bahwa efektivitas keduanya sama. Kemampuan lercanidipine dalam menurunkan tekanan darah sebanding dengan amlodipin. Namun, efek samping lercanidipine lebih sedikit dan memiliki presentase kejadian

Tabel I. Karakteristik artikel

Tahun	Penulis	Judul	Rancangan	Antihipertensi	Hasil
2017	Cao Thuc Sinh Huynh Van Minh Tran Van Huy	<i>Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke</i>	<i>Randomized controlled trials</i>	lercanidipine 20 mg/day amlodipine 10 mg/day	Lercanidipine sama efektifnya dengan amlodipine dalam menurunkan dan menstabilkan tekanan darah pada pasien hipertensi pasca stroke
2020	Hiba AlHarfany, Lara Haidar, Sarah Cherri, Diana Malaeb, Pascale Salameh, Hassan Hosseini	<i>Assessment of acute treatment of hypertension in ischemic stroke patients</i>	<i>Pilot study</i>	Labetalol Amlodipine Nitroglycerine Ramipril	Pemberian labetalol menghasilkan penurunan darah yang signifikan dibandingkan dengan pemberian amlodipin, nitrogliserin, dan ramipril pada pasien stroke iskemik
2016	Pei-Ying Pai, Chih-Hsin Muo, Fung- Chang Sung, Hung-Chi Ho, Yuan- Teh Lee	<i>ARB Outperform (ACE) Inhibitors on Ischemic Stroke Prevention in Patients with Hypertension and Diabetes</i>	<i>retrospective cohort</i>	ACEI ARB	Rejimen ARB dapat mengurangi 26% resiko terjadinya stroke berbeda dengan kelompok rejimen ACEI.
2016	Anju Jose, Deepthi Wilson, Mintu George, Reshma K. Thomas, A. Justin	<i>Comparative Study on The Beneficial Effects of Telmisartan and Other Antihypertensive Agents in Stroke Patients</i>	<i>The prospective observational study</i>	Telmisartan Amlodipine Mannitol	Telmisartan secara signifikan dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien stroke dibandingkan amlodipin dan mannitol

lebih rendah dibandingkan dengan amlodipin. Penelitian yang lebih besar diperlukan untuk menyelidiki lebih lanjut terkait potensi efek lercanidipine terhadap syaraf piramidal hipokampus¹⁵.

Lung Chan dkk., (2016) menyebutkan bahwa data terkini probabilitas terkait terapi salah satunya yaitu biaya terapi. Salah satu golongan CCB yaitu amlodipin dapat menjadi alternatif karena harganya yang lebih terjangkau dibandingkan golongan ARB seperti valsartan. Dalam penelitian yang dilakukan Lung Chan dkk. (2016) menyebutkan penggunaan amlodipin dapat menurunkan biaya perawatan pada stroke akut dan miokardial infark¹⁶.

Tabel I. (Continued)

Tahun	Penulis	Judul	Rancangan	Antihipertensi	Hasil
2018	Guanghui Zhang, Pin Meng, Zhenwei Guo, Na Liu, Niu Ji, Xiaomin Li, Shan Geng, Mingli He.	<i>Antihypertensive Therapy in the Acute Phase of Lacunar Infarcts</i>	<i>a non-randomized and open trial study</i>	CCB ACEI/ARB CCB+ACEI/A RB CCB+ACEI/A RB + β Blockers CCB+ACEI/A RB + diuretik	Terapi kombinasi antihipertensi lebih baik dibandingkan dengan antihipertensi tunggal dalam menurunkan tekanan darah
2015	Konstantinos Tziomalos, Vasilios Giampatzis; Stella D. Bouziana, Marianna Spanou, Maria Papadopoulou, Pavlina Kazantzidou, Stavroula Kostaki, Antonios Kouparanis, Christos Savopoulos; Apostolos I. Hatzitolios,	<i>Effects of Different Classes of Antihypertensive Agents on the Outcome of Acute Ischemic Stroke</i>	<i>Cohort retrospective</i>	CCB ACEI ARB β Blockers Diuretik	Penggunaan β Blockers dan diuretik pada pasien pre-stroke dapat memberikan outcome fungsional yang lebih baik dibandingkan pasien prestroke yang menerima CCB, ACE danan ARB pada pasien stroke iskemik
2016	Lung Chan, Chen-Huan Chen, Juey-Jen Hwang, San-Jou Yeh, Kou-Gi Shyu, Ruey-Tay Lin, Yi-Heng Li, Larry Z Liu, Jim Z Li, Wen-Yi Shau & Te-Chang Weng	<i>Cost-effectiveness of amlodipine compared with valsartan in preventing stroke and myocardial infarction among hypertensive patients in Taiwan</i>	<i>Clinical trial</i>	Amlodipin (5mg/10mg) Valsartan (80mg/160mg)	Amlodipine tidak hanya memiliki efek terapi yang lebih baik, tetapi juga lebih cost-effective dibandingkan dengan valsartan

Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)

Berdasarkan Revenni dkk (2011), diketahui bahwa ARB dapat menurunkan risiko stroke berulang lebih baik daripada diuretik, CCB dihidropiridin, ACEI dan beta bloker¹⁷. Obat golongan ARB digunakan karena memiliki efek samping paling rendah dibandingkan dengan obat

antihipertensi lain¹⁸. Manfaat ARB selain mengontrol tekanan darah juga bermanfaat dalam terapi kardiovaskular dan pencegahan stroke berulang dengan cara memblokir angiotensin II pada reseptor tipe I¹².

Berdasarkan Pei dkk (2016), diketahui bahwa penggunaan ARB sangat dianjurkan untuk pencegahan stroke dan sebagai antihipertensi lini pertama pada pasien stroke yang disertai hipertensi ataupun diabetes. Pada penelitian tersebut regimen ARB terbukti mengurangi risiko stroke 26% lebih baik daripada kelompok yang diberikan regimen ACEI¹⁹.

Berdasarkan Jose dkk. (2017), dalam penelitiannya membandingkan telmisartan (ARB), amlodipin, dan mannitol ditemukan bahwa pasien yang diterapi dengan telmisartan menunjukkan perbaikan outcome klinis yang lebih baik dibandingkan antihipertensi lainnya (amlodipin dan mannitol). Hal tersebut berdasarkan hasil perbandingan skor NIHSS sebelum dan setelah perawatan. Selain itu, Jose dkk menyebutkan telmisartan dapat mengontrol tekanan darah dan memberikan efek neuro protective yang lebih baik dengan cara melemahkan inflamasi sitokin dan merangsang asam amino sehingga terjadi perbaikan klinis. Perbaikan klinis dapat tergambar pada hasil penilaian NIHSS. Dengan demikian telmisartan dapat menjadi salah satu terapi yang direkomendasikan dalam pencegahan stroke serta terapi tambahan selama stroke yang terbukti dapat memberikan perbaikan outcome klinis pada pasien²⁰.

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

ACEI tidak hanya berfungsi untuk menurunkan tekanan darah namun juga bermanfaat bagi pasien dengan penyakit jantung koroner. ACEI diduga memiliki efek protektif terhadap pembuluh darah selain dari efek antihipertensinya sendiri. ACEI tidak mempengaruhi autoregulasi otak dan memperbaiki keadaan endothelial, tidak seperti obat antihipertensi golongan lainnya²¹. Namun penggunaan ACEI dapat mengakibatkan efek samping berupa batuk, hipotensi postural, dan hiponatremia. Pada pasien yang tidak dapat mengkonsumsi ACEI dapat digantikan dengan ARB tanpa efek samping tambahan²².

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Thone dkk (2006), diketahui bahwa Angiotensin Converting Inhibitor Enzim (ACE-I) dan ARB lebih efektif dalam pengobatan pencegahan stroke berulang dibandingkan obat antihipertensi lainnya²³.

Beta Blockers (BB)

Golongan β blocker merupakan obat antihipertensi yang sering diresepkan untuk pasien stroke yang disertai penyakit kardiovaskular. β blocker tidak dapat dijadikan lini pertama untuk pasien hipertensi tanpa komplikasi. β -blocker direkomendasikan sebagai lini kedua setelah RAAS untuk mengendalikan hipertensi pada pasien dengan CKD dan gagal jantung. Golongan β blocker memiliki 2 jenis sifat farmakologi yang terdiri dari β_1 dan β_2 . β_1 lebih banyak digunakan karena bekerja secara selektif dengan menghambat reseptor β_1 di jantung sedangkan β_2 bekerja secara non selektif dengan cara menghambat reseptor β_1 , β_2 (postsinaptik dan presinaptik) dan α_1 ²⁴. β blocker yang sering digunakan yaitu bisoprolol. Penelitian sebelumnya menyebutkan penggunaan bisoprolol terbukti lebih efektif dalam mempertahankan penurunan tekanan darah dibandingkan dengan atenolol sehingga bermanfaat dalam mengontrol tekanan darah²⁵.

Berdasarkan Tziomalos dkk (2015), diketahui bahwa pemberian β blockers sebelum stroke dapat memberikan skor NIHSS yang lebih rendah serta outcome klinis yang lebih baik seperti halnya diuretik. Terapi dengan β blockers sebelum stroke disebutkan dapat memberikan manfaat dikarenakan mekanisme kerja dari β blockers yaitu mengurangi heart rate dimana heart rate yang lebih rendah dikaitkan dengan outcome stroke yang lebih baik²⁶.

Berdasarkan Alharfany dkk (2020) dalam penelitiannya membandingkan labetalol (β blockers), amlodipin, ramipril, dan nitroglicerol pada pasien stroke iskemik, diketahui bahwa labetalol biasa diberikan pada pasien dengan rata-rata tekanan darah sebesar 205/104 mmHg sedangkan antihipertensi lainnya diberikan pada pasien dengan tekanan darah berkisar 175-140/93-85 mmHg. Dalam penelitian tersebut labetalol menunjukkan efeknya paling signifikan dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik dibandingkan agen antihipertensi lain (amlodipin, ramipril, dan nitroglicerol)²⁷.

Diuretics

Obat antihipertensi dari golongan diuretik yang sering digunakan yaitu furosemide. Furosemide termasuk loop diuretik dan digunakan untuk pasien hipertensi. Furosemide bekerja dengan cara menurunkan volume darah sehingga menurunkan tekanan pada vena dan kapiler hidrostatis dan berfungsi untuk mengurangi cairan²⁸. Selain furosemide, antihipertensi golongan diuretik yang sering digunakan yaitu spironolakton dan hidroklortiazid. Furosemide terbukti menurunkan kejadian stroke berulang, cedera vaskular dan mencegah komplikasi kardiovaskular dari hipertensi²⁹. Spironolakton merupakan diuretik hemat kalium yang dapat menggantikan kalium yang hilang akibat diuretik lain¹⁸. Diuretik tiazid seperti hidroklortiazid direkomendasikan JNC 7 untuk pencegahan stroke berulang. JNC 8 merekomendasikan penggunaan diuretik untuk pencegahan stroke berulang²⁹.

Berdasarkan Tziomalos dkk (2015), ditemukan bahwa skor NIHSS lebih rendah jika pasien stroke menggunakan terapi diuretik baik terapi tunggal ataupun kombinasi dengan antihipertensi lain sebelum stroke dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan terapi diuretik sebelum stroke. Namun Jose dkk menyebutkan hubungan tersebut tidak bertahan dalam analisis multivariat setelah disesuaikan dengan usia, tingkat keparahan stroke, dan riwayat stroke iskemik. Pemberian diuretik sebelum stroke iskemik dapat memberikan outcome klinis yang lebih baik dalam analisis univariat. Penggunaan diuretik pra-stroke memiliki manfaat karena adanya efek neuroprotektor khususnya pada pasien stroke non severe²⁶.

Tziomalos dkk (2015) menyebutkan penggunaan diuretik dapat meningkatkan aktivitas sistem renin angiotensin. Selain itu, data eksperimen menunjukkan aktivasi reseptor angiotensin tipe 2 dapat meningkatkan aliran darah ke otak melibatkan antioksidan mengurangi apoptosis neuron²⁶.

Berdasarkan Jose dkk (2017) pada penelitiannya yang membandingkan efek antara telmisartan, amlodipin dan mannitol (diuretik) pada pasien stroke ditemukan bahwa telmisartan menunjukkan perbaikan signifikan pada skor NIHSS dibandingkan dengan antihipertensi lainnya. Namun, Jose dkk (2017) menyebutkan mannitol memiliki efek menurunkan tekanan darah sistolik yang lebih baik dibandingkan dua antihipertensi lainnya (telmisartan dan amlodipin)²⁰.

KESIMPULAN

Kesimpulan pada studi tinjauan naratif ini, terapi antihipertensi pada pasien stroke iskemik selama rawat inap disesuaikan dengan kondisi klinik pasien. Antihipertensi golongan CCB dan ARB lebih direkomendasikan karena efektivitasnya terhadap penurunan tekanan darah dan perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua penulis yang berkontribusi, untuk ini saya menulis tentang narative review.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI, 2013. Pedoman Pengendalian Stroke, Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular, Subdit Pengendalian Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
2. Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T.B., Flegal, K., dkk., 2009. Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 119
3. Meschia, J. F., Bushnell, C., Albaladejo, B. B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S., et al. (2014). Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 3754–3832.
4. Fagan, S.C., and Hess, D.C., 2008. Stroke. In: Wells, Barbara G., Dipiro, J.T.Schwinghammer, T.L. and Dipiro, C.V. *A Pharmacotherapy: Pathophysiologic Approach*, 7th Ed. New York: The McGraw Hills, 373-381
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2018. Laporan hasil riset Kesehatan dasar (Riskesdas) Indonesia.

6. Karuniawati, H., Ikawati, Z., Gofir, A., 2015, Pencegahan Sekunder untuk Menurunkan Kejadian Stroke Berulang pada Stroke Iskemik. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (JMPF)*; Vol. V No.1, 8 –14
7. Dipiro, J. T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., Dipiro, C.V., 2015. *Pharmacotherapy Handbook*, 9th ed. McGraw-Hill Education, United States.
8. Munir B, Rasyid HA, Rosita R (2015). Hubungan Antara Kadar Glukosa Darah Acak Pada Saat Masuk Instalasi Gawat Darurat Dengan Hasil Keluaran Klinis Penderita Stroke Iskemik Fase Akut. *MNJ*. 1(2). 62 – 60
9. Prabhakaran, S. dan Chong, J.Y., 2014, Risk factor management for stroke prevention, *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 20(2): 296-308.
10. Sedjatiningsih, W. 2013. Pengaruh pemberian obat antihipertensi terhadap penurunan tekanan darah pasien stroke iskemik akut yang menjalani rawat inap di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta. Doctoral dissertation. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada
11. PERDOSSI. 2011. *Guideline stroke*, Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, Jakarta.
12. Zhang, MD., Song, MD., Xu, MD. 2017. Effectiveness And Safety Of Valsartan Or Amlodipine In Hypertensive Patient With Stroke. *Medicine (Baltimore)*. 96:26, 1 – 6, doi:10.1097/MD.00000000000007172
13. Fadhila, S.N., and Permana, D., 2020. The Use Of Antihypertensive Drugs In The Treatment Of Essential Hypertension At Outpatient Installation Puskesmas Karang Rejo. *Yarsi Journal of Pharmacology*. Vol 1 No 1. 7 – 14
14. Chen WX, Tan X. A review of the utilization of oral calcium channel blockers. *Curr Pharm Today (Chinese)*. 2009;19(5):31–33.
15. Cao TS, Huynh VM, Tran VH. Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke. *Curr Med Res Opin*. 2015 Jan;31(1):163-70. doi: 10.1185/03007995.2014.964855. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25425058.
16. Chan, L. et al. (2016) 'Cost-effectiveness of amlodipine compared with valsartan in preventing stroke and myocardial infarction among hypertensive patients in Taiwan', *International Journal of General Medicine*, 9, pp. 175–182. doi: 10.2147/IJGM.S102095.
17. Ravenni R, Jabre JF, Casiglia E, Mazza A. Primary stroke prevention and hypertension treatment: which is the first-line strategy? *Neurol Int*. 2011;3:e12.
18. Kemenkes RI 2006. *Pharmaceutical care untuk penyakit hipertensi*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta.
19. Pai Pei-Ying, Muo Chih-Hsin, Sung Fung-Chang, Ho Hung-Chi, Lee Yuan-Teh, Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke prevention in patients with hypertension and diabetes — A real-world population study in Taiwan, *International Journal of Cardiology* (2016), doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.096
20. Jose, A., D. Wilson, M. George, R. K. Thomas, and A. Justin. "Comparative Study On The Beneficial Effects Of Telmisartan And Other Antihypertensive Agents In Stroke Patients". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 9, no. 2, Feb. 2017, pp. 99-102, doi:10.22159/ijpps.2017v9i2.15755.
21. Rashid, P., Leonardi-Bee, J., Bath, P. 2003. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events a systematic review. *Stroke*. 1;34(11):2741–8.
22. Hankey, G.J. 2003. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for stroke prevention is there hope for progress after life, *Stroke*: 1;34(2):354–6.
23. Thone-Reineke, Steckelings Um, Unger T. Angiotensin receptor blockers and cerebral protection in stroke. *J Hypertens* 2006;24 Suppl 1:115-21.
24. Dinicolantonio, J. J., Fares, H., Niazi, A. K., Chatterjee, S., Ascenzo, F. D., Cerrato, E., Keefe, J. H. O. 2015. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction : a review of the literature, *Open Heart*, 2: 1-12.
25. Tomiyama, H., and Yamashina, A., 2014, Beta-blockers in the management of hypertension and / or chronic kidney disease, *Review article*, 1-7.
26. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, Spanou M, Papadopoulou M, Kazantzidou P, Kostaki S, Kouparanis A, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Effects of different classes of antihypertensive

- agents on the outcome of acute ischemic stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Apr;17(4):275-80. doi: 10.1111/jch.12498. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25765927; PMCID: PMC8031997.
27. AlHarfany H, Haidar L, Cherri S, Malaeb D, Salameh P, Hosseini H, 12Assessment of acute treatment of hypertension in ischemic stroke patients, *Clinical Neurology and Neurosurgery* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105949>
 28. Juan, T., Julian, S., & Luis, M. 2014. Diuretics in the treatment of hypertension. part 2: loop diuretic and potassium-sparing agent, *Sci.*, 15(5):605-621.
 29. Allihat. 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor, *American Medical Association*, 288(23):2891-2