



# Single Pill Combination sebagai Lini Pertama Terapi Hipertensi dan Proteksi Kardiovaskular

Antoninus Hengky,<sup>1</sup> Rusiawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta

<sup>2</sup>SMF Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Daerah Sekadau, Kabupaten Sekadau, Kalimantan Barat

## ABSTRAK

Sebagian besar pasien hipertensi membutuhkan 2 hingga 3 obat untuk dapat mencapai target terapeutik yang disarankan oleh berbagai organisasi ahli. Penggunaan *single pill combination* (SPC) merupakan salah satu solusi untuk meningkatkan kepatuhan pasien demi kontrol hipertensi yang adekuat. Efek anti-hipertensi kombinasi 2 obat dari kelas mekanisme kerja yang berbeda 2-5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan monoterapi, serta dosis dapat dikurangi untuk menghindari efek samping obat. Berbagai studi kohort retrospektif menunjukkan bahwa penggunaan SPC dapat meningkatkan kepatuhan minum obat, menurunkan angka kematian dan rawat inap akibat penyakit kardiovaskular. Penggunaan SPC perlu mempertimbangkan fleksibilitas, akses, serta kemampuan finansial pasien.

**Kata kunci:** Hipertensi, luaran kardiovaskular, *single pill combination*, tata laksana

## ABSTRACT

Patient with hypertension mostly need 2 or 3 medications to achieve the recommended therapeutic target. The use of single pill combination (SPC) is one of the solution to improve adherence and achieve adequate control of hypertension. The anti-hypertensive effects of dual combination from different classes drugs can achieve 2 to 5 times higher than monotherapy, and dose reduction of each drug in combination therapy might avoid adverse effects. Many retrospective cohort studies have found that the utilization of SPC improved patients' adherence and decrease mortality and hospital admission rate due to cardiovascular events. SPC usage needs to consider flexibility, access, and patient's financial status. **Antoninus Hengky, Rusiawati. Single Pill Combination as First-line Therapy for Hypertension and Cardiovascular Protection**

**Keywords:** Hypertension, cardiovascular outcome, single pill combination, management



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia dengan kontribusi sekitar 10,4 juta kematian setiap tahunnya.<sup>1</sup> Prevalensi hipertensi makin meningkat, dari 594 juta pada tahun 1975 menjadi 1,13 miliar pada tahun 2015 (meningkat 30%-45%) disertai transisi kasus hipertensi dari negara maju ke negara berkembang dengan estimasi 349 juta kasus di negara maju dan 1,04 miliar kasus di negara berkembang.<sup>1,3</sup> Peningkatan disparitas antara negara maju dan berkembang ini disebabkan oleh rendahnya tingkat pengetahuan, angka pengobatan, serta angka kontrol penyakit hipertensi di negara berkembang dibandingkan dengan negara maju.<sup>1,4</sup>

Tata laksana hipertensi meliputi tata laksana

non-farmakologis dan farmakologis. Tata laksana non-farmakologis terdiri dari modifikasi gaya hidup berupa restriksi konsumsi garam (<5 g/hari), mengurangi konsumsi alkohol, berhenti merokok, konsumsi tinggi sayur dan buah, penurunan berat badan, dan mempertahankan berat badan ideal, serta aktivitas fisik secara rutin (olahraga aerobik intensitas sedang-berat seperti berjalan, *jogging*, bersepeda, atau berenang selama 30 menit sebanyak 5-7 kali per minggu).<sup>1,3,5,6</sup> Tata laksana non-farmakologis disarankan untuk semua derajat hipertensi dan untuk golongan tekanan darah tinggi-normal (130-139/80-89 mmHg) yang belum membutuhkan medikasi.

Obat anti-hipertensi yang efektif dan murah sebetulnya telah tersedia, namun hipertensi tidak selalu terdeteksi, diobati, atau dikontrol

terutama di negara berkembang, salah satunya di Indonesia.<sup>7</sup> Studi multi-nasional Geldsetzer, *et al*, yang melibatkan 44 negara berpendapatan rendah menunjukkan bahwa terdapat 17,5% masyarakat dengan hipertensi, tetapi hanya 30% yang menerima pengobatan dan hanya 10,3% yang dengan hipertensi terkontrol.<sup>7</sup>

## PENGUNAAN SINGLE PILL COMBINATION PADA HIPERTENSI

Hipertensi didefinisikan sebagai keadaan tekanan darah sistol  $\geq 140$  mmHg dan/atau diastol  $\geq 90$  mmHg pada pasien dewasa.<sup>1,3,5,6</sup> Hipertensi merupakan faktor risiko kardiovaskular utama dengan hubungan linear yang jelas antara peningkatan tekanan darah dan angka kejadian penyakit kardiovaskular. Kontrol tekanan darah yang adekuat dapat

**Alamat Korespondensi** email: antoninushengky@gmail.com

menurunkan risiko penyakit kardiovaskular secara signifikan. Penurunan tekanan darah setidaknya 20/10 mmHg diasosiasikan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular sebanyak 50%.<sup>3</sup>

Sebagian besar pasien hipertensi umumnya membutuhkan 2 sampai 3 obat untuk dapat mencapai target terapeutik yang disarankan oleh pedoman hipertensi berbagai organisasi.<sup>2,4</sup> Pasien sering kali tidak hanya mendapatkan obat anti-hipertensi, tetapi juga obat-obat yang diperlukan untuk penyakit lainnya, sehingga menimbulkan beban medikasi yang tinggi. Terapi medikamentosa yang terlalu banyak dapat meningkatkan risiko efek samping obat dan menurunkan kepatuhan minum obat, yang pada akhirnya akan menyulitkan pencapaian target tekanan darah yang adekuat.

Kombinasi obat tetap/*fixed dose combination* atau *single pill combination* (SPC) merupakan regimen medikasi yang menggabungkan 2 atau lebih obat anti-hipertensi dari kelas berbeda dalam satu pil, sehingga cukup efisien untuk intensifikasi terapi hipertensi tanpa penambahan pil (**Tabel 1**). Penggunaan SPC merupakan salah satu solusi dalam meningkatkan kepatuhan pasien dan kontrol hipertensi yang adekuat. Keuntungan regimen ini diikuti dengan berbagai tantangan dalam praktik klinis, termasuk akses obat yang masih terbatas, inklusi SPC pada algoritma tata laksana hipertensi, dan bila belum adanya produk kombinasi dengan dosis yang diinginkan.<sup>8</sup> Penggunaan kombinasi 2 obat dari kelas mekanisme kerja yang berbeda dapat mencapai efek anti-hipertensi 2 hingga 5 kali lipat lebih baik dibandingkan monoterapi.<sup>9</sup>

Beberapa organisasi telah memasukkan SPC dalam tata laksana hipertensi. Pedoman International Society of Hypertension (ISH) tahun 2020 menyatakan bahwa regimen anti-hipertensi lini pertama direkomendasikan dalam bentuk dosis tunggal harian dan menggunakan SPC dosis rendah dari 2 agen anti-hipertensi dengan kelas yang berbeda (kekuatan dosis sekitar setengah dari dosis rekomendasi maksimum).<sup>1</sup> Bila SPC tidak tersedia, disarankan untuk menggunakan kombinasi bebas. Monoterapi hanya disarankan pada kasus hipertensi derajat 1 risiko rendah (**Tabel 2**) dan lanjut usia (lansia) yang berusia di atas 80 tahun atau *frail*. Pedoman European Heart Society tahun 2018 juga merekomendasikan untuk memulai terapi lini pertama pada sebagian besar pasien menggunakan SPC untuk meningkatkan kecepatan, efisiensi, dan prediktabilitas kontrol tekanan darah.<sup>3</sup> Kombinasi 2 obat yang disarankan adalah *single pill combination* dan *RAS blocker* (*renin angiotensin system blocker*) dengan CCB (*calcium-channel blocker*) atau diuretik. Kombinasi obat lainnya seperti *beta blocker* dengan diuretik atau kelas obat lainnya merupakan alternatif jika terdapat indikasi spesifik seperti angina, pasca-infark miokard, gagal jantung, atau untuk kontrol denyut jantung. Monoterapi hanya disarankan pada pasien risiko rendah dengan tekanan darah sistolik <150 mmHg, pasien risiko tinggi dengan tekanan darah tinggi-normal, atau lansia yang *frail*. Pedoman American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) tahun 2017 menyarankan inisiasi anti-hipertensi dengan kombinasi dua obat, baik kombinasi bebas maupun SPC.<sup>6</sup> ACC/AHA menyatakan bahwa penggunaan SPC dibandingkan dengan kombinasi bebas lebih direkomendasikan karena dapat meningkatkan kepatuhan minum obat. Selain organisasi internasional, organisasi nasional seperti Persatuan Dokter Hipertensi Indonesia (INASH) pada Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi tahun 2021 juga merekomendasikan inisiasi terapi obat kombinasi pada sebagian besar pasien, jika tersedia dan memungkinkan, SPC dapat diberikan.<sup>5</sup> Berbeda dengan rekomendasi dari pedoman di atas, pedoman JNC 8 (2014) masih merekomendasikan monoterapi berupa ACEi/ARB (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker*), CCB, dan *thiazide* bagi semua pasien yang terdiagnosis hipertensi, kecuali pada pasien

**Tabel 1.** Obat-obat *single-pill combination* di Indonesia.<sup>10</sup>

Golongan Obat	Nama Obat	Dosis
ARB/CCB	<i>Telmisartan/Amlodipine</i>	40/5, 40/10, 80/5, 80/10 mg
	<i>Candesartan/Amlodipine</i>	8/5 mg
	<i>Amlodipine/Valsartan</i>	5/80, 5/160, 10/160 mg
		5/80, 5/160 mg
ARB/Diuretik	<i>Telmisartan/Hydrochlorothiazide</i>	40/12,5, 80/12,5 mg
	<i>Valsartan/Hydrochlorothiazide</i>	80/12,5, 160/12,5, 80/25 mg
	<i>Irbesartan/Hydrochlorothiazide</i>	150/12,5, 300/12,5 mg
		300/12,5 mg
	<i>Candesartan/Hydrochlorothiazide</i>	16/12,5 mg
	<i>Losartan/Hydrochlorothiazide</i>	50/12,5, 100/12,5 mg
<i>Olmesartan/Hydrochlorothiazide</i>	20/12,5, 40/12,5 mg	
ACEi/CCB	<i>Perindopril/Amlodipine</i>	5/5, 5/10, 10/5, 10/10 mg
ACEi/Diuretik	<i>Perindopril/Indapamide</i>	5/1,25 mg
BB/CCB	<i>Bisoprolol/Amlodipine</i>	5/10 mg
BB/Diuretik	<i>Bisoprolol/Hydrochlorothiazide</i>	2,5/6,25, 5/6,25 mg

ARB: Angiotensin Receptor Blocker; ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; CCB: Calcium Channel Blocker; BB: Beta Blocker

**Tabel 2.** Klasifikasi risiko hipertensi berdasarkan faktor risiko tambahan, *hypertension-mediated organ damage* (HMOD), dan penyakit dahulu.<sup>1</sup>

Faktor Risiko Lain*, HMOD*, atau Penyakit Dahulu*	Normal-Tinggi TDS 130-139 TDD 85-89	Derajat 1 TDS 140-159 TDD 90-99	Derajat 2 TDS ≥ 160 TDD ≥ 100	
Tanpa faktor risiko	Rendah	Rendah	Sedang	Tinggi
1 atau 2 faktor risiko	Rendah	Sedang	Tinggi	
≥ 3 faktor risiko	Rendah	Sedang	Tinggi	
HMOD, GKG derajat 3, diabetes melitus, dan CVD	Tinggi	Tinggi	Tinggi	

**Keterangan:** HMOD: *hypertension-mediated organ damage*; TDS: tekanan darah sistolik; TDD: tekanan darah diastolik; GKG: gagal ginjal kronik; CVD: *cardiovascular disease*



**Tabel 3.** Rekomendasi anti-hipertensi lini pertama.<sup>1,3,5,11,12</sup>

Populasi	JNC 8	ISH	ACC/AHA	ESC	INASH
Tanpa komplikasi atau komorbid	ACEi/ARB atau CCB atau <i>thiazide</i>	ACEi/ARB dan CCB	Kombinasi obat: ACEi/ARB, CCB, atau <i>thiazide</i>	ACEi/ARB dengan CCB atau diuretik	ACEi/ARB dengan CCB atau diuretik
Diabetes melitus	ACEi/ARB atau CCB atau <i>thiazide</i>	ACEi/ARB dengan CCB atau <i>thiazide</i>	Kombinasi obat: ACEi/ARB, CCB, atau diuretik	ACEi/ARB dengan CCB atau <i>thiazide</i>	Tidak ada rekomendasi spesifik
Gagal ginjal kronik	ACEi/ARB ditambah CCB atau <i>thiazide</i>	ACEi/ARB dengan CCB atau diuretik	ACEi/ARB dengan CCB atau <i>thiazide</i>	(ACEi/ARB dan CCB) atau (ACEi/ARB dan diuretik)	Tidak ada rekomendasi spesifik
Gagal jantung	Tidak ada rekomendasi spesifik	Kombinasi obat: ACEi/ARB, BB, atau antagonis mineralokortikoid	Kombinasi obat: ACEi/ARB, ARNI, antagonis mineralokortikoid, diuretik, atau BB	ACEi/ARB, diuretik, dan BB	BB dengan diuretik
Penyakit jantung koroner	Tidak ada rekomendasi spesifik	ACEi/ARB, BB dengan atau tanpa CCB	ACEi/ARB dengan BB	(ACEi/ARB dan BB atau CCB) atau (CCB dan diuretik atau BB) atau (BB dan diuretik)	BB dengan diuretik
Riwayat <i>stroke</i>	Tidak ada rekomendasi spesifik	Kombinasi obat: ACEi/ARB, CCB, atau diuretik	ACEi/ARB dengan <i>thiazide</i>	ACEi/ARB dengan CCB atau <i>thiazide</i>	Tidak ada rekomendasi spesifik

\*Faktor risiko lain: usia >65 tahun, jenis kelamin laki-laki, denyut jantung >80 kali per menit, peningkatan berat badan, diabetes, peningkatan LDL (*low-density lipoprotein*) atau trigliserida, riwayat CVD di keluarga, riwayat hipertensi di keluarga, menopause *onset* dini, merokok, faktor psikososial atau sosioekonomi.

<sup>#</sup>HMOD: LVH (*left ventricle hypertrophy*), GGK sedang-berat (laju filtrasi glomerulus <60 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>, dan kerusakan organ lainnya.

<sup>\*</sup>Penyakit dahulu: Penyakit jantung koroner sebelumnya, gagal jantung, penyakit vaskular perifer, fibrilasi atrium, dan GGK stadium 3 ke atas.

gagal ginjal kronik, disarankan pemberian ACEi/ARB ditambah CCB atau *thiazide*.<sup>11</sup>

### STRATEGI PEMILIHAN OBAT ANTI-HIPERTENSI

Menurut pedoman ISH, ACC/AHA, ESC, dan INASH, inisiasi hipertensi derajat 1 dimulai langsung dengan pemberian regimen dual terapi dengan SPC ataupun kombinasi bebas (**Tabel 3**).<sup>1,3,5,12</sup> Monoterapi hanya digunakan pada kasus hipertensi derajat 1 risiko rendah dan lansia usia ≥80 tahun atau *frail*. Kontrol tidak adekuat dalam 1-3 bulan dengan monoterapi dan modifikasi gaya hidup merupakan indikasi penambahan medikasi anti-hipertensi. Penambahan *dual-* atau *triple-*terapi dilakukan sebelum ataupun sesudah meningkatkan dosis terapi sebelumnya hingga maksimal.<sup>13</sup> Bila dosis terapi triple sudah mencapai maksimal, sebaiknya menambahkan medikasi dari kelas lainnya atau merujuk pasien ke dokter spesialis. Seiring dengan meningkatnya ketersediaan SPC, pemilihan kombinasi SPC yang baik dan sesuai menjadi penting. Langkah-langkah memilih SPC dapat dilihat di **Tabel 4**.<sup>14</sup>

### LUARAN KARDIOVASKULAR

Penggunaan monoterapi dalam tata laksana hipertensi dapat mengurangi kejadian penyakit jantung koroner dan penyakit serebrovaskular sebesar 29% dan 40%, secara berturut-turut, sedangkan kombinasi 2 agen anti-hipertensi dari kelas mekanisme kerja

yang berbeda dapat mengurangi angka kejadian penyakit jantung koroner sebesar 40% dan penyakit serebrovaskular sampai dengan 54%.<sup>9</sup> Penggunaan terapi kombinasi baik dengan SPC maupun kombinasi bebas dengan dosis masing-masing lebih rendah memberikan proteksi yang lebih besar pada organ target dibandingkan hanya

memiliki angka kepatuhan dan persistensi menggunakan obat lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan penggunaan kombinasi bebas disertai dengan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih signifikan pada minggu ke-12 terapi.<sup>15</sup> Kelebihan penggunaan SPC dibandingkan dengan kombinasi bebas adalah SPC dapat

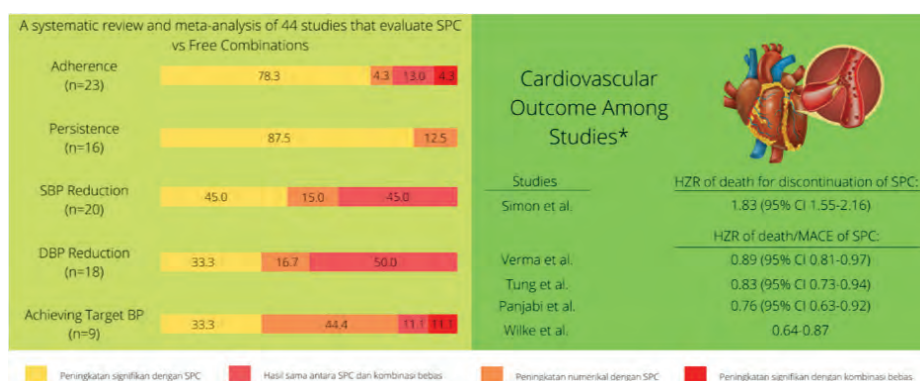
**Tabel 4.** Langkah-langkah memilih SPC yang ideal.<sup>14</sup>

<b>Langkah 1:</b> Memilih kelas anti-hipertensi yang sesuai preferensi
Preferensi obat didasarkan pada efikasi, tolerabilitas, efek samping obat, dan bukti penelitian yang ada.
Dari obat lini pertama, yaitu ACEi/ARB-CCB dan ACEi/ARB-Diuretik, ACEi/ARB-CCB lebih dipilih karena lebih dapat ditoleransi dan luaran kardiovaskular yang sudah terbukti secara ilmiah.
Di antara ACEi atau ARB, ARB menimbulkan efek samping yang lebih rendah dibandingkan ACEi, tetapi tidak ada perbedaan dari luaran kardiovaskular.
Kombinasi obat lainnya perlu dilakukan pertimbangan demikian.
<b>Langkah 2:</b> Memilih anti-hipertensi pada setiap kelas obat
Dalam memilih agen anti-hipertensi, perlu dipertimbangkan efikasi dalam mengurangi tekanan darah dan risiko kardiovaskular, potensi, durasi kerja obat, serta bukti ilmiah yang ada.
ACEi/ARB: obat dengan durasi kerja ± 24 jam atau lebih, lebih disukai karena pemberian dapat dibatasi hingga 1 kali sehari seperti <i>azilsartan</i> , <i>telmisartan</i> , <i>irbesartan</i> , <i>lisinopril</i> , <i>benazepril</i> , dan <i>ramipril</i> dibandingkan obat dengan durasi kerja pendek seperti <i>losartan</i> , <i>olmesartan</i> , <i>enalapril</i> , dan <i>captopril</i> . Penggunaan ACEi ataupun ARB dalam SPC tidak menunjukkan perbedaan luaran kardiovaskular yang signifikan. <sup>22</sup>
CCB: <i>amlodipine</i> merupakan obat pilihan karena durasi panjang, didukung dengan bukti ilmiah yang sudah banyak serta ketersediaannya yang mudah didapat.
<i>Thiazide</i> /Diuretik lainnya: obat seperti <i>chlorthalidone</i> lebih dipilih karena durasi kerja yang panjang dan potensi menurunkan tekanan darah yang lebih besar dibandingkan <i>hydrochlorothiazide</i> , walaupun demikian <i>hydrochlorothiazide</i> masih dapat digunakan. Obat lainnya yang dapat dipakai adalah <i>indapamide</i> .
<b>Langkah 3:</b> Identifikasi SPC yang ada dan sesuai kemampuan pasien
Perlu dilakukan pertimbangan harga, pilihan dosis, dan formulasi obat.

dengan meningkatkan dosis obat tunggal. Hasil meta-analisis dari 44 studi oleh Parati, *et al*, pasien yang menggunakan SPC

meningkatkan angka kepatuhan obat sebesar 24% dan memiliki potensi mengurangi biaya perawatan, mengingat tingginya angka

## KEPATUHAN DAN LUARAN KARDIOVASKULAR TERAPI *SINGLE-PILL COMBINATION* VS KOMBINASI BEBAS PADA HIPERTENSI



\*Sampai saat ini belum ada RCT yang mengevaluasi luaran kardiovaskular antara SPC dan Kombinasi Bebas, sebagian besar studi berasal dari kohort prospektif

**Gambar.** Angka kepatuhan dan luaran kardiovaskular SPC vs kombinasi bebas.<sup>6-20</sup>

hipertensi tidak terkontrol dapat berasal dari ketidakpatuhan minum obat.<sup>9</sup>

Penelitian START oleh Wilke, *et al*, yang melibatkan 59.336 pasien hipertensi menunjukkan bahwa penggunaan SPC tidak hanya menurunkan insiden penyakit kardiovaskular dan angka rawat inap, melainkan juga menurunkan angka mortalitas (*all-cause mortality*) dibandingkan dengan kombinasi obat bebas (*Hazard Ratio* (HR): 0,64-0,87).<sup>16</sup> Penggunaan terapi kombinasi bebas 3 obat juga memiliki angka risiko mortalitas lebih tinggi (HR: 3,65) dibandingkan *single pill triple combination*. Sayangnya penggunaan SPC masih belum sesuai rekomendasi, ditemukan bahwa 142.726 pasien menerima obat dalam kombinasi bebas dan hanya 52.622 pasien yang menerima SPC. Hasil dari beberapa

penelitian pilihan terkait penggunaan SPC dibandingkan kombinasi bebas dapat dilihat di **Gambar**.<sup>16-20</sup>

Walaupun sudah ada berbagai penelitian mengenai SPC, belum ada uji klinik acak terkontrol yang mengevaluasi efikasi jangka panjang, efek samping, serta *cost-effectiveness* SPC. Sebagian besar sumber informasi penggunaan SPC berasal dari studi observasional dengan desain retrospektif jangka pendek.<sup>21</sup>

### KEAMANAN

Salah satu tujuan penggunaan SPC adalah meminimalisir efek samping obat karena dosis tinggi pada monoterapi. Penggunaan SPC dapat mengurangi dosis obat individual dengan mengombinasikannya dengan obat

lainnya. Efek samping terapi SPC umumnya sama seperti efek samping konstituen dari isi SPC, dengan frekuensi efek samping yang lebih rendah (0,5%-6,5%).<sup>4</sup> Efek samping lebih tinggi ditemukan pada SPC 3 obat dibandingkan dengan SPC 2 obat.

### AKSES

Obat anti-hipertensi dalam bentuk SPC sebenarnya sudah terdapat di semua negara (kecuali Afghanistan).<sup>8</sup> Akses anti-hipertensi dalam bentuk SPC masih sulit walaupun sediaan obat tersebut sudah tersedia dan pedoman hipertensi nasional sudah menyarankan penggunaannya, hal ini karena SPC anti-hipertensi belum dimasukkan dalam daftar *Essential Medicine List* (EML) nasional serta belum ada dalam bentuk generik, sehingga masyarakat Indonesia yang sebagian besar pembiayaannya kesehatannya melalui Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) belum dapat mengakses obat tersebut secara gratis. Kombinasi SPC yang ada juga masih terbatas, sehingga dapat mengganggu fleksibilitas pilihan terapi.

### SIMPULAN

Penggunaan SPC merupakan pilihan utama dalam tata laksana hipertensi saat ini dengan keuntungan berupa peningkatan kepatuhan minum obat yang lebih baik disertai dengan penurunan komplikasi kardiovaskular dan angka kematian dibandingkan dengan kombinasi obat bebas. Penggunaan SPC tetap perlu mempertimbangkan fleksibilitas, akses, serta kemampuan pasien untuk mendapatkan obat tersebut.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57.
2. Iellamo F, Werdan K, Narkiewicz K, Rosano G, Volterrani M. Practical Applications for single pill combinations in the cardiovascular continuum. *Card Fail Rev*. 2017;03(01):40.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021–104.
4. An J, Derington CG, Luong T, Olson KL, King JB, Bress AP, et al. Fixed-Dose Combination medications for treating hypertension: a review of effectiveness, safety, and challenges. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22:95.
5. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. Konsensus penatalaksanaan hipertensi 2021: update konsensus PERHI 2019. Jakarta: BP PERHI. 2021.
6. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:160–164.
7. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet*. 2019;394(10199):652–62.
8. Bruyn E, Nguyen L, Schutte AE, Murphy A, Perel P, Webster R. Implementing single-pill combination therapy for hypertension: a scoping review of key health system requirements in 30 low-and middle-income countries. *Global Heart*. 2022;17(1):6.
9. Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context*. 2018;7:212531.
10. Monthly Index of Medical Specialties (MIMS). Search Drug Information, Interactions, Images, Dosage & Side Effects. MIMS Indonesia. Available from: <https://www.mims.com/indonesia/>
11. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure



- in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127–248.
  13. Smith DK, Lennon RP, Carlsgaard PB. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician*. 2020;101(6):341–349.
  14. DiPette DJ, Skeete J, Ridley E, Campbell NRC, Lopez-Jaramillo P, Kishore SP, et al. Fixed-dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: Clinical perspective and policy implications. *J Clin Hypertens*. 2019;21:4–15.
  15. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021;77:692–705.
  16. Wilke T, Weisser B, Predel HG, Schmieder R, Wassmann S, Gillessen A, et al. Effects of single pill combinations compared to identical multi pill therapy on outcomes in hypertension, dyslipidemia and secondary cardiovascular prevention: The START-Study. *Integr Blood Press Control*. 2022;15:11–21.
  17. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1783–7.
  18. Panjabi S, Lacey M, Bancroft T, Cao F. Treatment adherence, clinical outcomes, and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(1):46–60.
  19. Tung YC, Huang YC, Wu LS, Chang CJ, Chu PH. Medication compliance and clinical outcomes of fixed-dose combinations vs free combinations of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker in hypertension treatment. *J Clin Hypertens*. 2017;19(10):983–9.
  20. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLOS Med*. 2018;15(6):e1002584.
  21. Zhang Z, Yu Y, Asayama K, Hansen T, Maestre G, Staessen J. Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy. *Hypertension*. 2021;77:789–99.
  22. Hsiao FC, Tung YC, Chou SH, Wu LS, Lin CP, Wang CL, et al. Fixed-Dose combinations of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in the treatment of hypertension: A comparison of angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Medicine*. 2015;94(51).