

# MEWASPADAI COVID 19 BAGI PASIEN HIPERTENSI

Tema:  
Mewaspadai Covid-19 Bagi  
Pasien Hipertensi

Sabtu, 30 Mei 2020  
10.00 – 11.00 WIB  
Via Google Meet (Online)

Gratis!

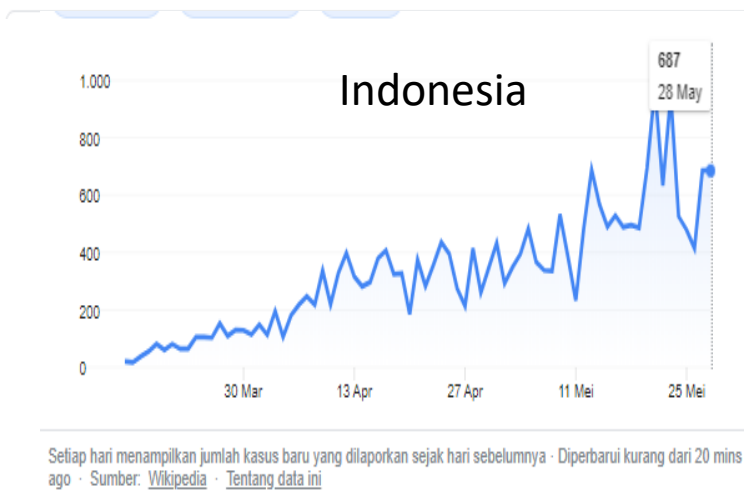
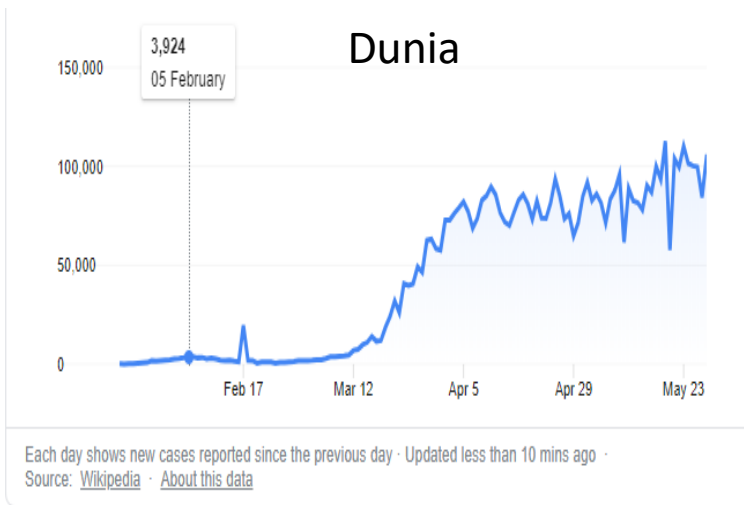


Narasumber:  
Prof. Dr. apt. Armenia, M.  
Guru Besar Farmakologi  
Universitas Andalas

ARMENIA  
2020

Ikuti Panduan Pendaftaran  
Swipe >

# PENDAHULUAN

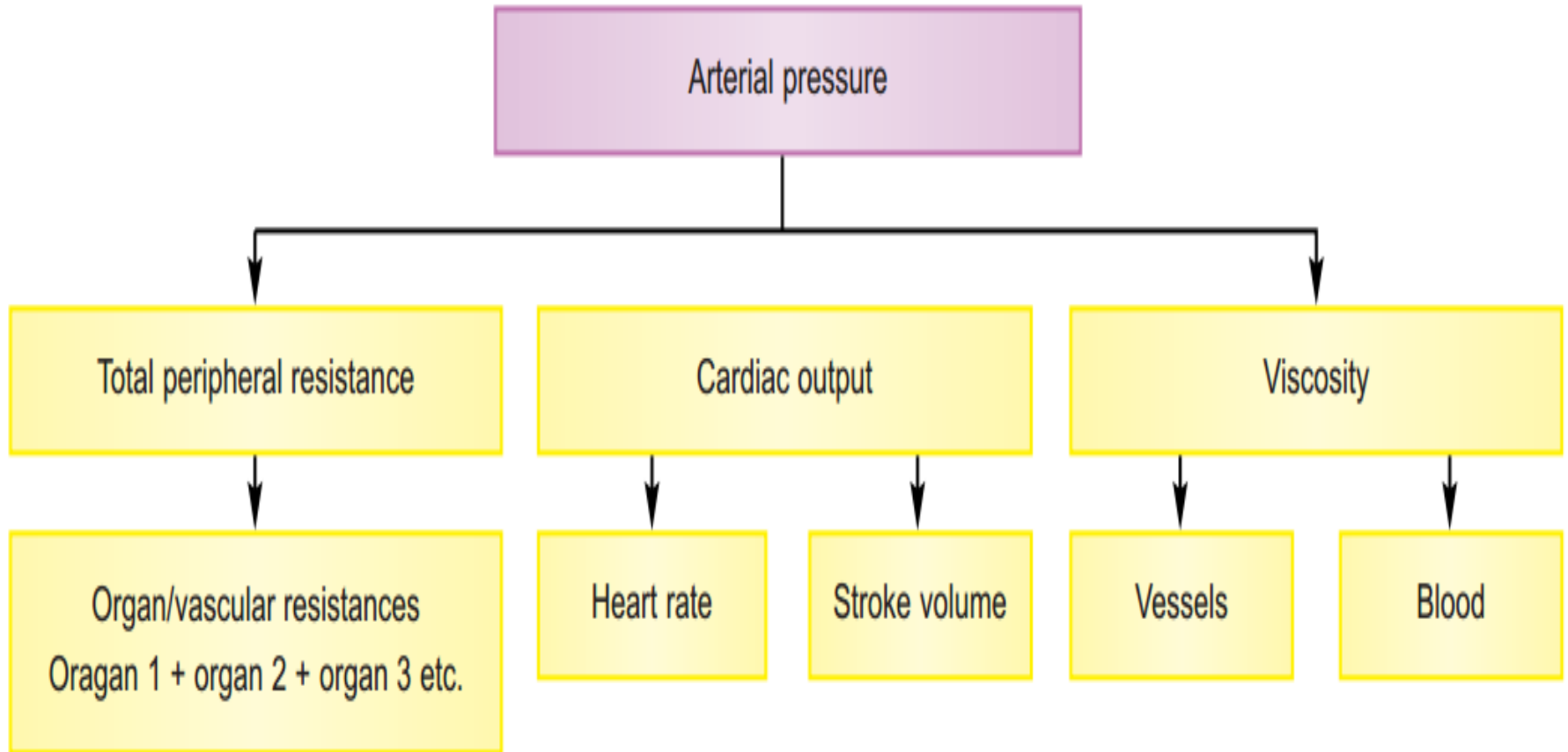


- Covid-19 ditemukan Desember 2019 di wuhan china.
- Sejak itu penyakit infeksi virus SARS-COV 2 ini menjadi pandemi,
- Angka morbiditas dan mortalitas meningkat pada pasien dengan hipertensi, jantung, pernafasan, kanker dll
- Bahasan ini fokus pada bagaimana mewaspadaai Covid-19 bagi pasien dengan preexisting hipertensi

# KLASIFIKASI TEKANAN DARAH (Whelton, 2017)

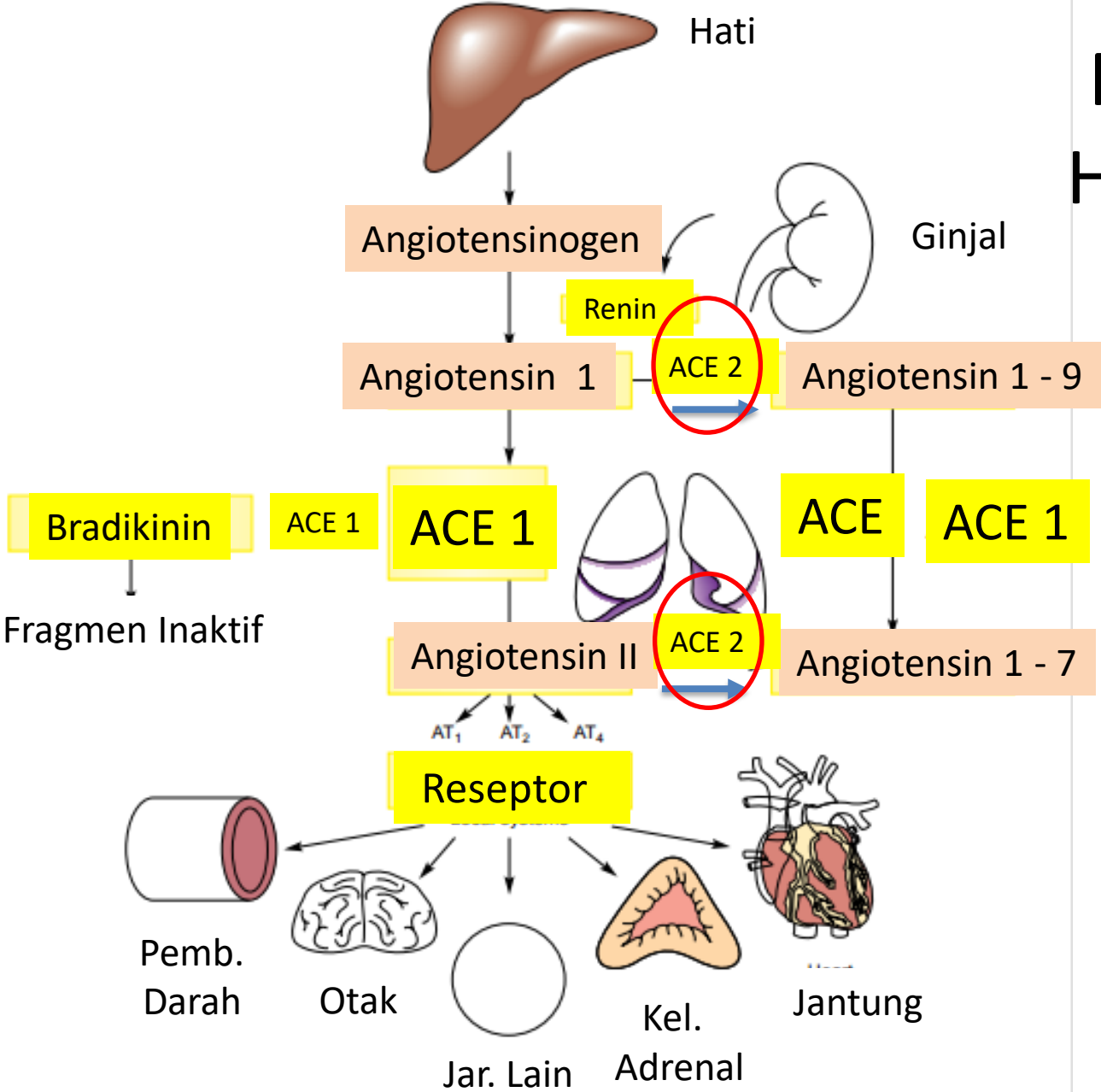
- Normal:  $< 120/80$  mm Hg;
- Naik: SBP 120-129 dan DBP  $< 80$ ;
- Stage 1: SBP 130-139 *atau* DBP 80-89;
- Stage 2: SBP  $\geq 140$  *atau* DBP  $\geq 90$  mm Hg;
- Hypertensive crisis: SBP  $> 180$  and/or DBP  $> 120$ ,

# Pengaturan tekanan darah



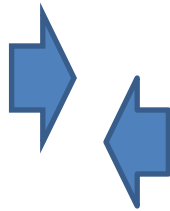
$$TD = TPR \times CO$$

# RAAS DAN HIPERTENSI



# ACE (ACE1 DAN ACE 2)

ACE 1 kerja utama mengubah Angiotensinogen menjadi Angiotensin II → bekerja pada reseptornya ATR diberbagai jaringan seperti pembuluh darah, jantung, ginjal, saluran cerna, otak dll



- ACE2 terdapat **pada sel non-immune** :
- pernafasan
- usus
- Sel epitel
- sel endothelial ,
- Sel ginjal ( tubules)
- Saraf otak
  
- **Sel immune**: monosit/ makrog alveoli

# Hipertensi

```
graph TD; A[Hipertensi] --> B[Essential (primer)]; A --> C[Sekunder]; B --> D[Tak rentan:]; B --> E[Rentan];
```

## Essential (primer)

- kebanyakan (90-95 %) pasien TD menetap >139/89 mmHg
- Penyebab tidak diketahui
- Faktor pemicu

### Tak rentan:

- (riwayat keluarga, resisten insulin)
- usia, sex,
- dampak pengaturan vasomotorik lokal

### Rentan

- obesitas,
- stres,
- asupan garam, kekurangan  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,
- Konsumsi ethanol dosis ↑
- merokok)

## Sekunder

- akibat penyakit

Ginjal + penyakit renovascular (artery stenosis)

Faktor Hormonal :

(Cushing's syndrome, pheochromocytoma)

Pengaruh Mechanical

Hipertensi masa hamil

Hipertensi diinduksi obat

(sympatomimetics, glucocorticoids, antikolinergik)

Penyakit Neurolog dan obatnya

# Gejala2

- Sakit kepala berat.
- Lemah atau cemas.
- Gangguan penglihatan.
- Nyeri dada.
- Sulit bernafas.
- Denyut jantung tidak teratur.
- Ada darah dalam urin.
- Berdebar di dada, leher atau telinga



# KOMORBIDITAS

- DIABETES (TIPE APA SAJA),
- CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)
- CORONARY ARTERY DISEASE (CAD)
- CAD EQUIVALENTS (STROKE, HEART FAILURE, PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE)
- DYSLIPIDEMIA

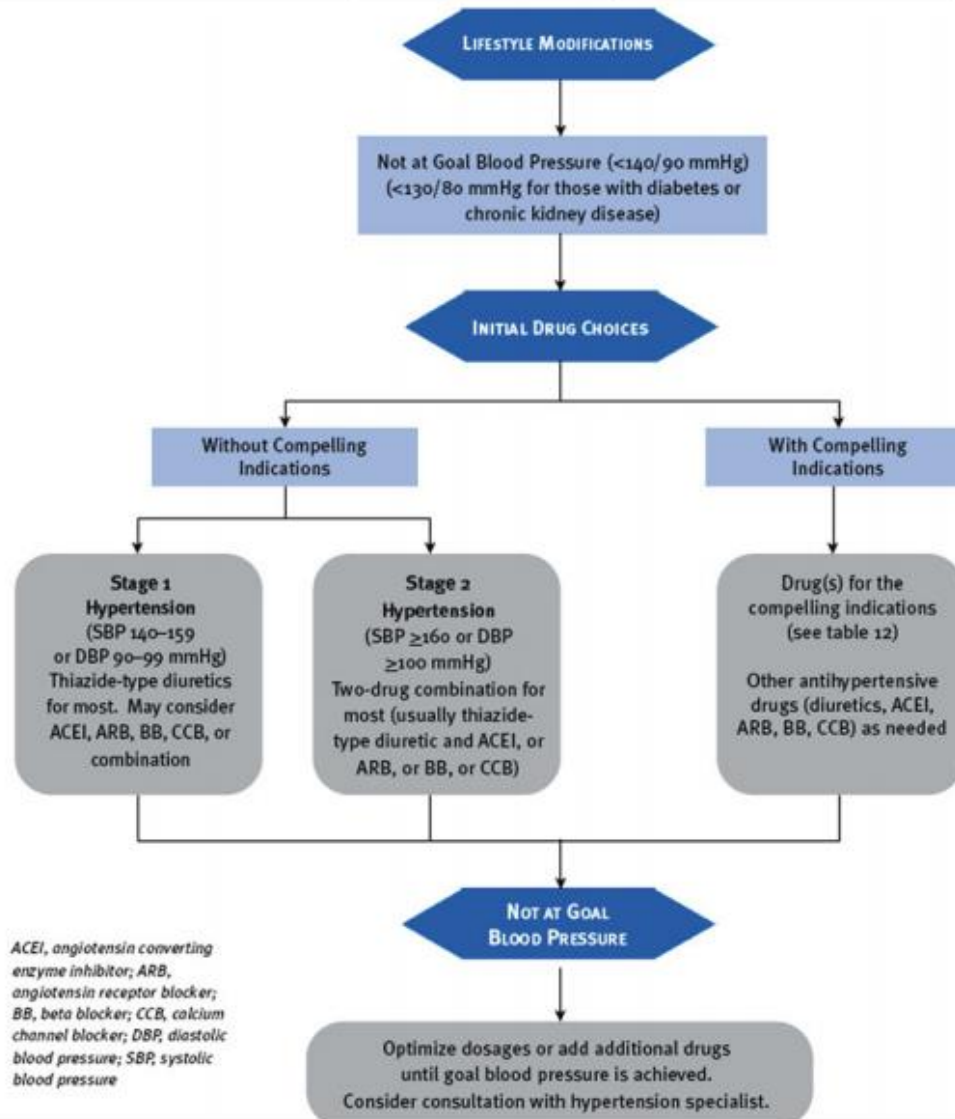
# EVALUASI

- Apakah hipertensi primer atau sekunder?
- Apakah terdapat factor-faktor risiko?
- Apakah ada bukti kerusakan organ target damage?

# MANAGEMENTEN DAN TERAPI

- TARGET TERAPI :
- TD SISTOLE < 140 DAN DIASTOLE < 90
- BILA PROTEINURIA >1G/HARI → TARGET TD <125 /75 MMhG
- DIABETES → <130/80

# MANAGEMENT TERAPI

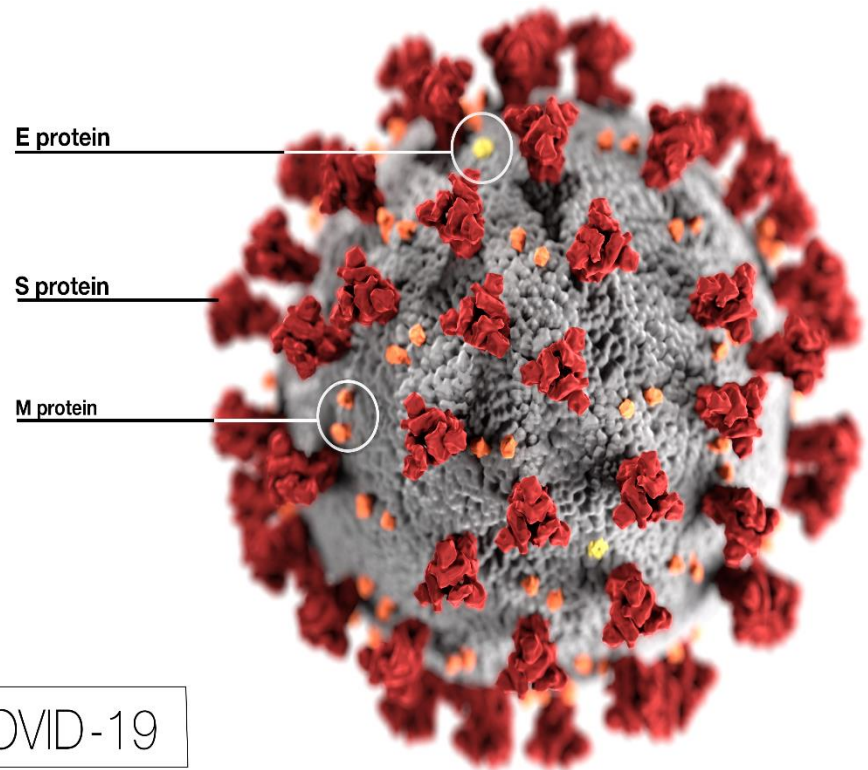


# Terapi hipertensi dengan penyakit penyerta

<i>Compelling indication</i>	<i>Recommended drugs</i>					
	<i>Diuretic</i>	<i>Beta-blocker</i>	<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)</i>	<i>Angiotensin receptor blocker (ARB)</i>	<i>Calcium channel blocker (CCB)</i>	<i>Aldosterone antagonist</i>
Heart failure	•	•	•	•		•
Postmyocardial infarction		•	•			•
High coronary disease risk	•	•	•		•	
Diabetes	•	•	•	•	•	
Chronic kidney disease			•	•		
Recurrent stroke prevention	•		•			

# COVID-19

- Coronaviruses (CoVs) memiliki pembungkus tunggal, genome RNA strand positive yang mengkode 4 jenis protein membrane:
  - Protein spike (S),
  - Protein envelope (E),
  - Protein membrane (M)
  - Protein nucleocapsid (N) 3-5



# ETIOLOGI COVID-19

- INFEKSI SARS-CoV-2
- Menyerang sal nafas (seperti Pneumonia)
- Menyerang darah → Kemampuan mengikat O<sub>2</sub> berkurang → anoksia
- Kemungkinan menyerang organ lain seperti jantung, ginjal

# Gejala

- Seperti gejala infeksi virus lainnya,
- Gejala covid-19 antara lain
  - demam,
  - batuk kering,
  - letih nyeri badan,



# Intensitas Gejala

- dari 16186 kasus yang diduga covid-19 →
  - 81,4% menunjukkan penyakit ringan (tanpa atau tidak gejala pneumonia ringan),
  - 13,9% menderita gejala parah (dyspnoea dengan laju pernapasan  $\geq 30$  / min, SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$ , PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $< 300$  dan / atau infiltrasi paru  $> 50\%$  dalam 24-48 jam), sedangkan
  - 4,7% sakit kritis (gagal napas, septik syok dan / atau kegagalan multiorgan)

# COVID-19 KOMORBIDITAS

- HIPERTENSI MERUPAKAN KOMORBIDITAS PALING BANYAK COVID-19 (30%)
- DIABETES (19%)
- JANTUNG KORONER (8%)
- PENYAKIT PARU KRONIK
- POLUSI UDARA OLEH NO<sub>2</sub> → aktivitas ACE >>
- MEROKOK → suseptibilitas >>
- CANCER
- USIA
- dll

# PATOFISIOLOGI

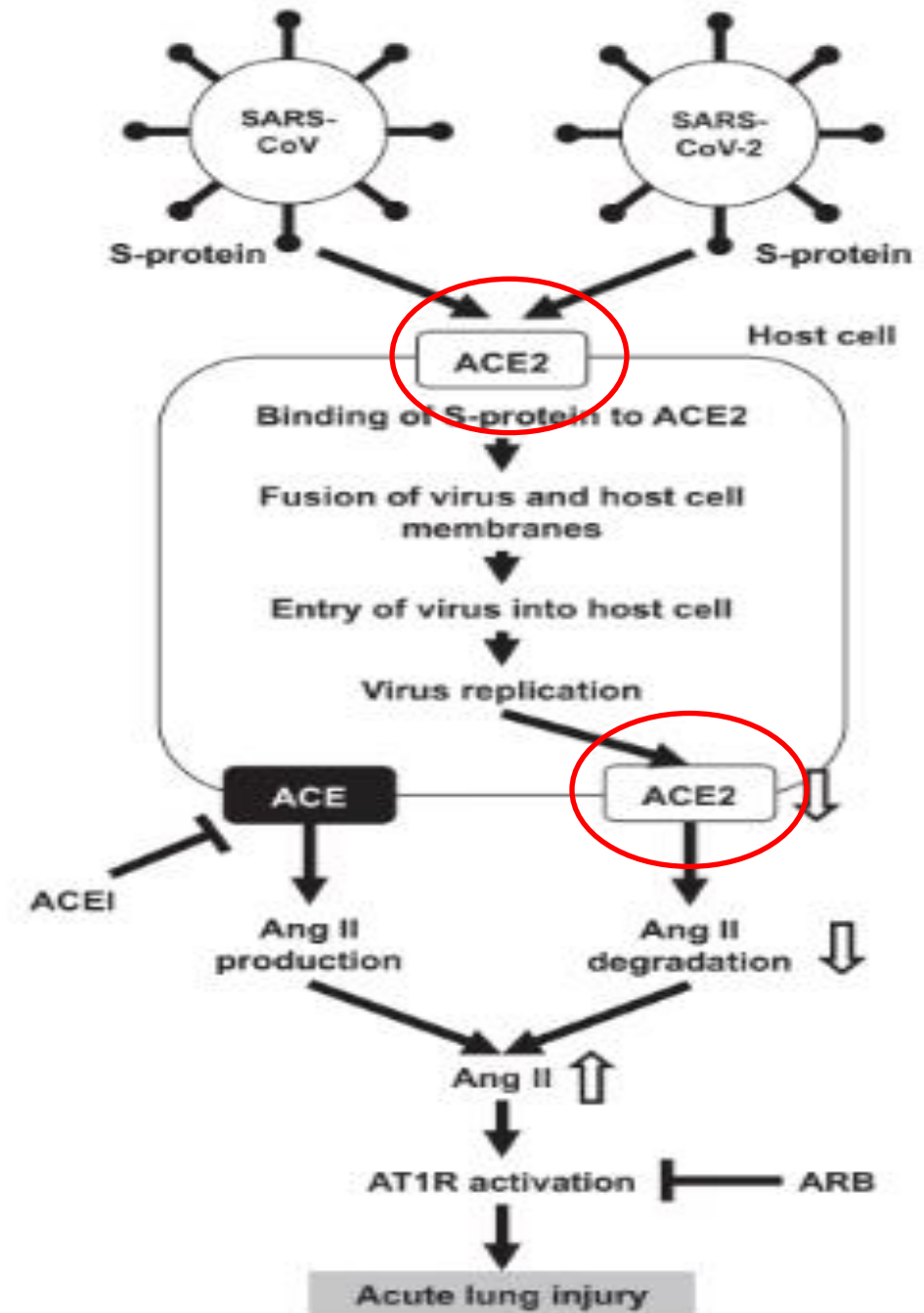
Ikatan SARS-CoV-2 dengan ACE2 akan merusak fungsi ACE-2 . Akibatnya:

1. Patofisiologi cardio-respiratory
2. meningkat produksi oksigen reaktif species (ROS) melalui aktivasi NADPH oxidase 2,
3. Tak dapat mengimbangi efek buruk Angiotensin II dalam mendorong kerusakan fungsi jantung dan paru

NOTE:

1. recombinant ACE2 → menghambat efek angiotensin II pada aktivasi TGF- $\beta$ 1 dan pembentukan kolagen [14].

2. Overexpresi Recombinant ACE2 di paru-paru mengurangi aspek patofisiologi hypertension arteri paru-paru



# patofisiologi

- down-regulation aktivitas ACE2 → A II > → dampak buruk pada pembuluh darah, jantung, sal nafas, ginjal dll.
- Menurunkan produksi dan mengantagonis Interferon (IFN) → < kekebalan tubuh
- Menyebabkan apoptosis sel T, → memperburuk keadaan klinis penyakit
- Menyebabkan lymphopenia → jumlah limfosit <
- Meningkatkan produksi sitokin (Interleukin )

# PATOFISIOLOGI

- cytokine >> akan mengakibatkan:
  - vascular inflammation
  - plaque instability
  - myocardial inflammation
  - hypercoagulable state,
  - direct myocardial suppression
  - sepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC), may also mediate cardiac injury

# Terapi

- covid-19:
  - anti virus (Remdesivir, **Darunavir; Lopinavir/ritonavir, Favipiravir, Umifenovir** dan kombinasi terapi HIV)
  - Chloroquin /hidroksichloroquine → modifikasi affinitas ACE2 terhadap spike protein virus dengan mengganggu glikosilasi ujung ACE2 melalui peningkatan pH endosom
  - Namun Hidroksiklorokuin dilaporkan memperbesar resiko kematian dan gangguan jantung (aritmia)

- Anakinra → Interleukin antagonis
- **Baricitinib** → Janus Kinase inhibitor with anti-inflammatory actions that may also impair SARS-CoV endocytosis
- Azithromycine mencegah pasien dirumahnyaakitkan, (masih dipelajari)
- Recombinan ACE2
- **Interferons**

# Apakah ACEI dan ARB berdampak terhadap Covid 19?

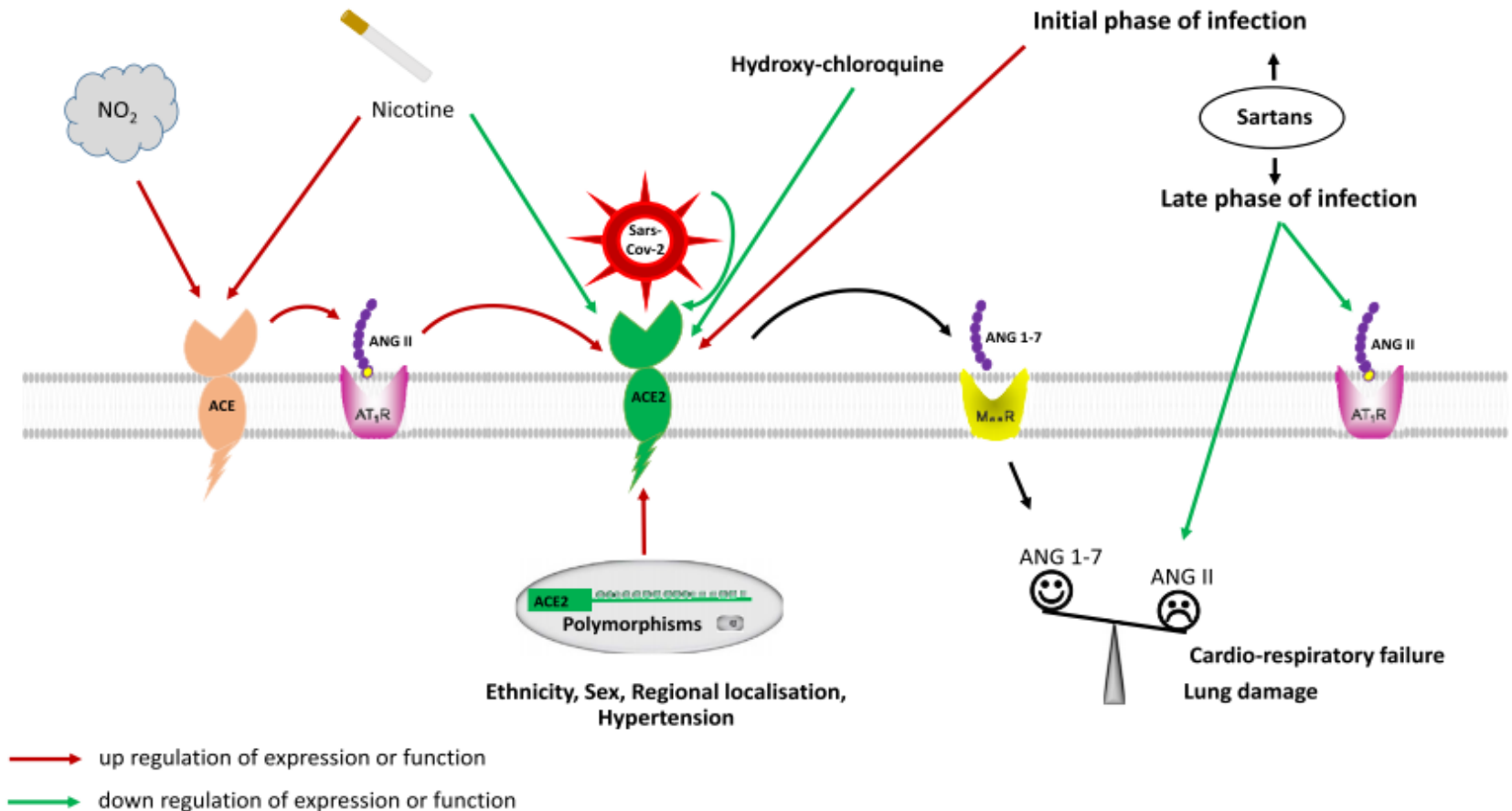
- ACEI menghambat ACE1 → ACE2 >>
- ACE2 mengubah A1/AII jadi A 1-7 → baik untuk sel paru, mengurangi efek buruk A II melalui AT1 → menurunkan reaksi inflamasi di Paru, jantung, ginjal dan organ lain
- Peningkatan ACE2 terlarut dalam sirkulasi dapat mengikat SARS-CoV-2, menurunkan kemampuannya merusak paru-paru dan organ lain yang bekerjasama dengan ACE2.



# Apakah ACEI dan ARB berdampak ke Covid 19?

- ACEI mengganggu jalur reseptor ACE/angiotensin II/angiotensin-1, sehingga mengganggu integritas jalur ACE2/angiotensin 1–7/
- Gangguan pada jalur ACE2/angiotensin 1–7/MAS dapat menyebabkan penurunan produksi ACE2 → menurunkan kesempatan SARS-CoV-2 memasuki sel
- OSI: ACEI dan ARB sama2 baik untuk menangani PASIEN covid-9 dengan hipertensi

# Efek polusi, merokok dan sarsan



# PILIHAN TERAPI AH

- RASI (ACEI, ARB) merupakan pilihan terbaik bagi pasien covid hipertensi
- Dapat diberikan anti hipertensi lain sesuai kondisi penyakit pasien
- Beberapa antihipertensi dapat berinteraksi dengan covid-19, seperti
  - Aliskerin
  - Larcanidipin
  - Eplerenone
  - dll
- (terlampir)

# CATATAN PILIHAN ANTIHIPERTENSI

- Jika pasien dengan terapi RASI, teruskan saja
- Penggantian obat AH dari ARB atau ACEI ke antihypertensi lain harus dihindari kecuali atas pertimbangan dokter berdasarkan kondisi khusus tertentu.

# INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTESI DENGAN COVID-19

- Beberapa obat antihipertensi diketahui berpotensi interaksi dengan covid-19

# COVID-19 DRUG INTERACTION

## Hypertensives – ACE inhibitors

	ATV	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	RDV	RBV	TCZ
Benazepril	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fosinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

## Hypertensives – Angiotensin antagonists

	ATV	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	RDV	RBV	TCZ
Candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Irbesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Losartan	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valsartan	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔

# COVID-19

## Calcium Channel Blockers

	ATV	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN- $\beta$	LPV/r	RDV	RBV	TCZ
Amlodipine	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Diltiazem	↑125%	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Felodipine	↑	↔	? ↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Nicardipine	↑♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↑♥	↔	↔	↔
Nifedipine	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Nisoldipine	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Nitrendipine	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Verapamil	↑	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↔

# COVID-19 DRUG INTERACTION

## Beta Blockers

	ATV	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	RDV	RBV	TCZ
Atenolol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bisoprolol	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Carvedilol	↑	↔	↔	↔	↔	↕	↔	↔	↔
Metoprolol	↔	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Nebivolol	↔	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Oxprenolol	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	±
Pindolol	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Propranolol	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	+
Timolol	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	+



# COVID -19 DDI

## Hypertensives – Other agents

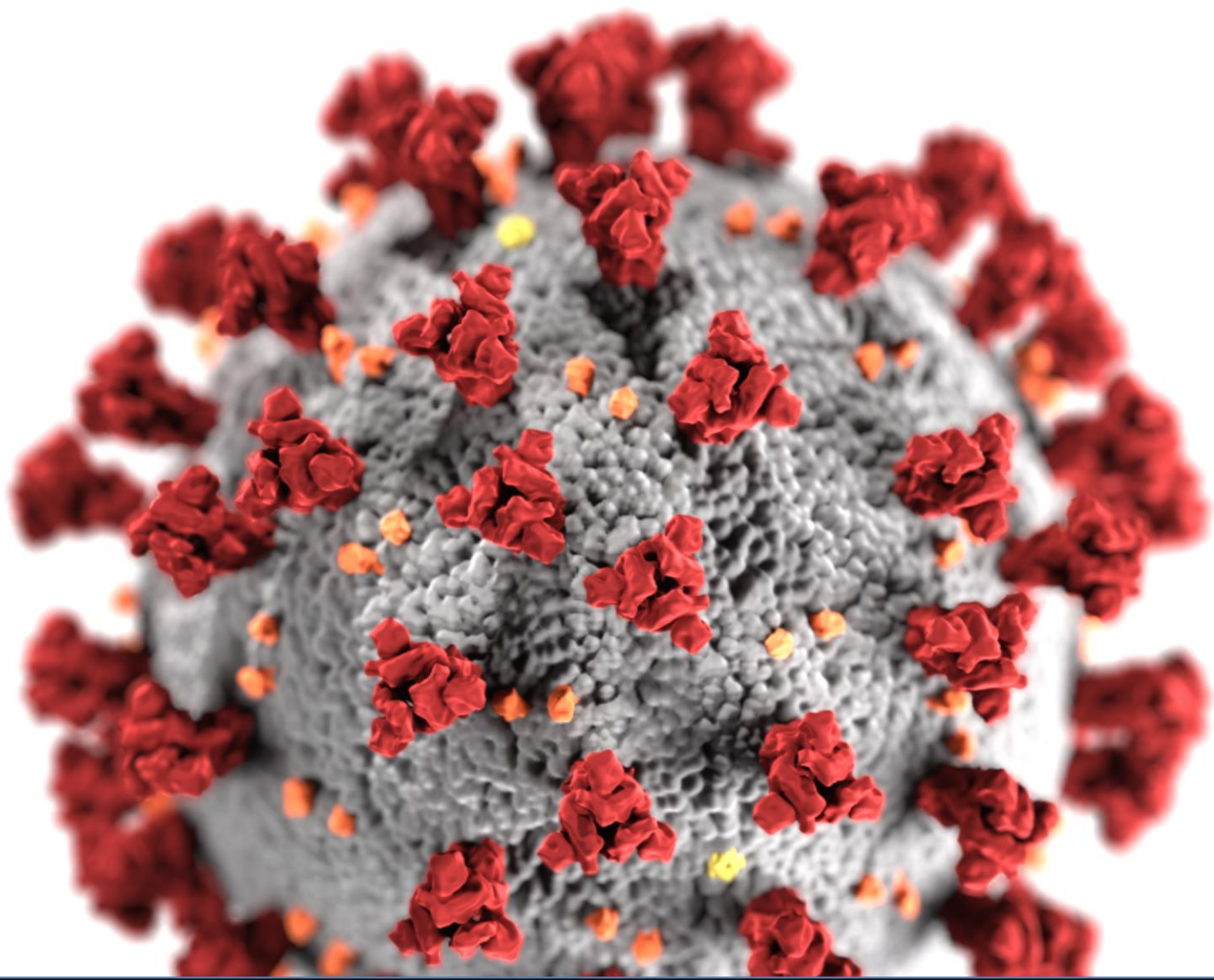
	ATV	CLQ	FAVI	HCLQ	IFN-β	LPV/r	RDV	RBV	TCZ
Aliskiren	↑	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Clonidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Digoxin	↑	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Dopamine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Doxazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Eplerenone	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Hydralazine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isosorbide dinitrate	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Ivabradine	↑♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↑♥	↔	↔	↔
Labetalol	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Lacidipine	↑♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↑♥	↔	↔	↔
Lercanidipine	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Methyldopa	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Moxonidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Prazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Ranolazine	↑♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↑♥	↔	↔	↔
Sacubitril	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Sodium nitroprusside	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Spirolactone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Terazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔

# Yang perlu menjadi perhatian

- memahami diagnosis dan prognosis sindrom pernapasan ini
- adanya perbedaan regional dalam keparahan COVID-19,
- parameter sosial ekonomi dan kesiapan sistem perawatan kesehatan untuk mengatasi tantangan
- perawatan standar pasien covid, khususnya untuk pasien dengan comorbiditas, seperti hipertensi, gagal jantung, gangguan ginjal dll

# References

- Thomas Unger, Claudio Borghi, , Fadi Charchar et al, 2020  
International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines, *Hypertension*, Vol. 75, No. 6, 2020
- Daniel S. Streetman, PharmD, MS, and Carrie W. Nemerovski, Drug  
Interaction Concerns for potential Covid-19, Drug Topic, *MJ Live Science*, 22 May 2020.
- Hisashi Kai and Mamiko Kai, Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19, *Hypertensive Research*, *Received: 6 April 2020*
- Sonja Großa , Christopher Jahna , Sarah Cushmana , Christian Bära,b , Thomas Thum, SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 144, 2020. 47-53



**THANK YOU**

# PATOFISIOLOGI

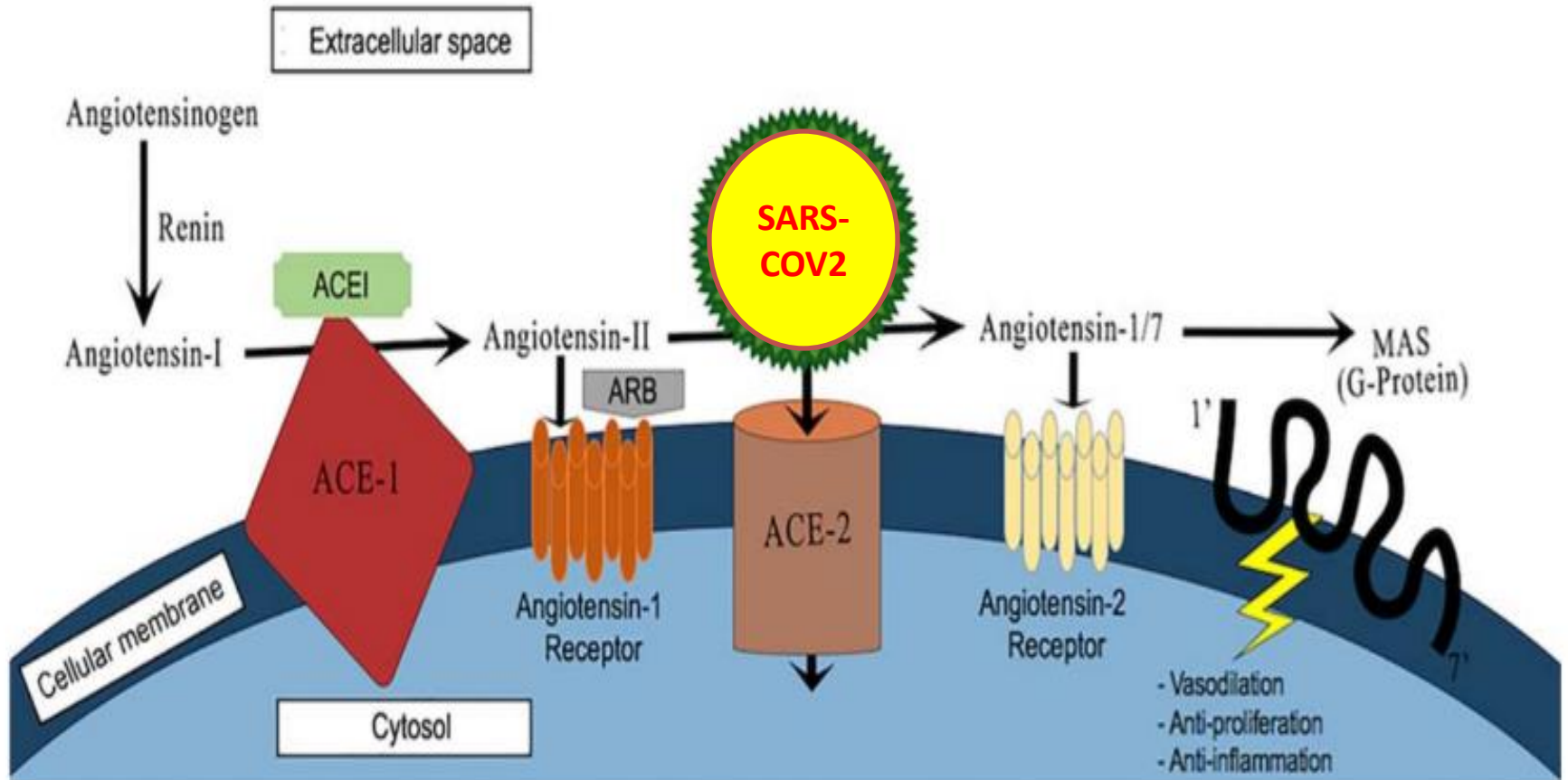


Fig. 1 RAAS pathway showing ACEI/ARB mechanism of action and SARS and SARS-COV2 infectious mechanism via ACE2 receptors