

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN  
ANTIHIPERTENSI DUA KOMBINASI PADA PASIEN  
HIPERTENSI RAWAT JALAN DI RUMAH SAKIT ISLAM  
SURAKARTA TAHUN 2009**

**SKRIPSI**



**Oleh :**

**NISWATUR RAHMAWATI  
K 100060046**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2010**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Hipertensi adalah salah satu penyebab kematian nomor satu secara global (Anonim, 2009<sup>a</sup>). Hipertensi menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius, karena jika tidak terkendali akan berkembang dan menimbulkan komplikasi yang berbahaya. Akibatnya fatal karena menimbulkan komplikasi seperti stroke, penyakit jantung koroner dan gagal ginjal (Gunawan, 2001).

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya penyakit jantung dan pembuluh darah, khususnya CVA (*cerebrovascular accident*, infark atau pendarahan otak) (Tjay dan Rahardja, 2007). Faktor risiko terjadinya hipertensi antara lain obesitas (kegemukan), stress, faktor keturunan (genetik), jenis kelamin (gender), usia, asupan garam dan gaya hidup yang kurang sehat (Bashal, 2007). Hipertensi sering menyebabkan perubahan pada pembuluh darah yang dapat mengakibatkan semakin tingginya tekanan darah (Muttaqin, 2009). Sebelum dibuat diagnosis hipertensi diperlukan pengukuran berulang paling tidak pada tiga kesempatan yang berbeda selama 4-6 minggu (Gray, 2002).

Diseluruh dunia prevalensi hipertensi diperkirakan memasuki angka 1 milyar dan ada 7 juta individu per tahun meninggal dengan diagnosa hipertensi. Prevalensi hipertensi di Amerika Serikat diperkirakan memasuki 65 juta individu dan dilaporkan anggaran untuk itu sebesar 59,7 milyar dolar termasuk biaya langsung dan tidak

langsung (Robert dkk., 2008). Total pelayanan kesehatan untuk hipertensi di Amerika telah diperkirakan sekitar 15 milyar dolar per tahunnya (Barrie, 2002).

Hipertensi akan sangat membebani perekonomian keluarga bahkan suatu negara karena biaya pengobatan yang mahal dan membutuhkan waktu yang panjang, bahkan seumur hidup. Berdasarkan penelitian Da Costa dkk., (2002), kombinasi diuretik dan beta bloker mempunyai nilai efektivitas (ACER) sebesar 291,2, sedangkan kombinasi diuretik dan calcium channel blocker mempunyai nilai efektivitas (ACER) sebesar 863,6. Sehingga kombinasi diuretik dan beta bloker lebih cost effective dibandingkan dengan kombinasi diuretik dan calcium channel blockers.

Salah satu upaya yang dilakukan untuk mengatasi hipertensi adalah melalui terapi non farmakologi meliputi modifikasi gaya hidup termasuk penurunan berat badan jika kelebihan berat badan, melakukan diet makanan, mengurangi asupan natrium hingga lebih kecil 2,4 gram/hari, melakukan aktivitas fisik seperti aerobik, mengurangi konsumsi alkohol serta menghentikan kebiasaan merokok (Sukandar dkk., 2008) dan terapi farmakologi menggunakan antihipertensi.

Dalam terapi farmakologi hipertensi menggunakan obat tunggal (monoterapi) hasilnya mungkin sudah memadai. Pada penderita hipertensi tahap 2 umumnya diberikan terapi kombinasi salah satu obat diuretik kecuali terdapat kontra indikasi (Sukandar dkk., 2008). Hal itu disesuaikan dengan tingkat keparahan penderita hipertensi yang dapat dilihat dari pengukuran tekanan darah menggunakan tensimeter.

Kasus hipertensi di Rumah Sakit Islam Yarsis Surakarta sangat banyak terjadi per tahunnya. Berdasarkan data keadaan morbiditas rawat jalan pada tahun 2009,

hipertensi menduduki peringkat ke-2 dari 10 penyakit terbesar rawat jalan Rumah Sakit Islam Yarsis Surakarta (Anonim, 2009<sup>b</sup>). Oleh karena itu perlu diteliti lebih lanjut mengenai besarnya biaya pengobatan hipertensi pada pasien rawat jalan di Rumah Sakit Islam Yarsis Surakarta menggunakan metode *cost effectiveness analysis*.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas dari penggunaan dua kombinasi antihipertensi sebagai terapi hipertensi, besarnya biaya terapi langsung pasien setelah menggunakan dua kombinasi antihipertensi dan membandingkan efektivitas biaya dua kombinasi antihipertensi dengan kombinasi lain pada pasien hipertensi rawat jalan.

## **B. Rumusan Masalah**

Dari latar belakang dapat ditarik rumusan masalah yaitu manakah yang lebih *cost effective* dari penggunaan kombinasi dua antihipertensi pada pasien hipertensi rawat jalan di Rumah Sakit Islam Surakarta?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan penggunaan kombinasi dua antihipertensi yang lebih *cost effective* pada pasien hipertensi rawat jalan di Rumah Sakit Islam Surakarta tahun 2009.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Hipertensi**

a. Definisi

Hipertensi merupakan suatu penyakit yang umum sebagai akibat dari peningkatan tekanan darah yang terus menerus, dan salah satu faktor risiko dari penyakit kardiovaskuler (Dipiro dkk., 2005).

Sebagian besar pasien memerlukan kombinasi obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah dan dianjurkan menggunakan obat antihipertensi dengan masa kerja panjang yang memberikan efikasi 24 jam (Yogiantoro, 2006). Penambahan obat lain sebagai kombinasi akan lebih bermanfaat daripada meningkatkan dosis obat pertama (Puspitorini, 2009).

Secara umum, seseorang dianggap mengalami hipertensi apabila tekanan darahnya lebih tinggi daripada 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik (Corwin, 2000). Tekanan darah adalah kekuatan darah dalam menekan dinding pembuluh darah. Tekanan terbesar terjadi ketika jantung memompa darah dalam keadaan mengempis disebut dengan tekanan sistolik. Ketika jantung beristirahat dalam keadaan mengembang, tekanan darah berkurang disebut dengan tekanan diastolik (Puspitorini, 2009).

b. Klasifikasi

Klasifikasi tekanan darah menurut *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure JNC 7 (2003)* dapat dilihat sebagai berikut:

**Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi Menurut *the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)* (Chobanian dkk., 2003)**

Klasifikasi	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi stage I	140-150	90-99
Hipertensi stage II	>150	>100

Berdasarkan etiologinya hipertensi dibagi menjadi dua yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder.

#### 1) Hipertensi Primer

Hipertensi primer juga disebut hipertensi esensial adalah hipertensi yang tidak jelas etiologinya. Kelainan hemodinamik utama pada hipertensi primer adalah peningkatan resistensi perifer. Penyebab hipertensi primer adalah multifaktor, terdiri dari faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik ini terlihat dari adanya riwayat penyakit kardivaskuler, berupa sensitivitas terhadap natrium, kepekaan terhadap stress, peningkatan reaktivitas vaskuler (terhadap vasokonstriktor) dan resistensi insulin. Faktor lingkungan yakni konsumsi garam (natrium) berlebihan, stress psikis dan obesitas (Ganiswarna, 1995). Hipertensi primer terdapat pada lebih dari 90% penderita hipertensi (Gunawan, 2001).

#### 2) Hipertensi Sekunder

Prevalensi hipertensi sekunder ini hanya sekitar 5-8% dari seluruh penderita hipertensi. Hipertensi sekunder dapat disebabkan oleh penyakit ginjal (hipertensi renal), penyakit endokrin (hipertensi endokrin), obat dan lain-lain (Ganiswarna, 1995). Salah satu contoh hipertensi sekunder adalah hipertensi vaskuler renal yang terjadi akibat stenosis arteri renalis. Kelainan ini akibat aterosklerosis (Corwin, 2000).

Hipertensi endokrin terjadi akibat kelainan korteks adrenal (aldosteron primer, sindrom Cushing), tumor di medulla adrenal (feokromositoma) (Ganiswarna, 1995).

### c. Patofisiologi

Menurut Corwin (2000), tekanan darah bergantung pada kecepatan denyut jantung, volume sekuncup atau curah jantung dan tekanan perifer (TPR), maka peningkatan salah satu dari ketiga variabel tersebut dapat menyebabkan hipertensi.

- 1) Peningkatan kecepatan denyut jantung terjadi akibat rangsangan abnormal saraf atau hormon pada nodus SA.
- 2) Peningkatan volume sekuncup/curah jantung yang berlangsung lama terjadi apabila terdapat peningkatan volume plasma yang berkepanjangan, akibat gangguan penanganan garam dan air oleh ginjal atau konsumsi yang berlebihan yang dapat meningkatkan volume diastolik akhir, biasa disebut *preload* jantung yang berkaitan dengan peningkatan tekanan sistolik.
- 3) Peningkatan tekanan perifer (TPR) yang berlangsung lama terjadi pada peningkatan rangsangan saraf atau hormon pada arteriol, atau responsivitas yang berlebihan dari arteriol terhadap rangsangan normal. Kedua hal tersebut menyebabkan penyempitan pembuluh. Pada peningkatan tekanan perifer, jantung harus memompa lebih kuat supaya menghasilkan tekanan yang lebih besar untuk mendorong darah melintasi pembuluh-pembuluh yang menyempit. Hal ini disebut *afterload* jantung biasanya berkaitan dengan peningkatan tekanan diastolik. Apabila *afterload* berlangsung lama, ventrikel kiri mungkin mulai mengalami hipertrofi (membesar). Dengan hipertrofi kebutuhan ventrikel akan oksigen semakin meningkat sehingga

ventrikel harus memompa darah lebih keras lagi untuk memenuhi kebutuhan tersebut, serat-serat otot jantung juga mulai teregang melebihi panjang normalnya yang akhirnya menyebabkan penurunan kontraktilitas dan volume sekuncup.

Beberapa mekanisme fisiologis terlibat dalam mempertahankan tekanan darah yang normal dan gangguan pada mekanisme ini dapat menyebabkan terjadinya hipertensi esensial. Mekanisme tersebut meliputi curah jantung, tahanan perifer, sistem renin-angiotensin-aldosteron, sistem saraf otot dan faktor lainnya (Lumbantobing, 2008).

Suatu pemahaman yang benar mengenai regulasi tekanan darah sangat diperlukan untuk memahami mekanisme dari obat-obatan antihipertensi (Dipiro dkk., 2005).

#### d. Gejala Klinik

Pada sebagian besar penderita hipertensi tidak menimbulkan gejala, meskipun menunjukkan gejala, gejala tersebut biasanya ringan dan tidak spesifik misalnya pusing. Meskipun secara tidak sengaja beberapa gejala terjadi bersamaan dan dipercaya berhubungan dengan hipertensi, gejala tersebut seringkali tidak terkait dengan hipertensi (Puspitorini, 2009).

Jika hipertensinya berat atau menahun dan tidak diobati, bisa timbul nyeri kepala saat terjaga kadang-kadang disertai mual muntah akibat peningkatan tekanan darah intrakranium, penglihatan kabur akibat kerusakan retina karena hipertensi, ayunan langkah yang tidak mantap karena kerusakan susunan saraf pusat, nokturia

karena peningkatan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus, edema dependen dan pembengkakan akibat peningkatan tekanan kapiler (Corwin, 2001).

e. Diagnosis

Diagnosis hipertensi tidak boleh ditegakkan berdasarkan sekali pengukuran, kecuali bila tekanan darah diastolik (TDD)  $\geq 120$  mmHg dan atau tekanan darah sistolik (TDS)  $\geq 210$  mmHg. Pengukuran pertama harus dikonfirmasi pada sedikitnya 2 kunjungan lagi dalam waktu 1 sampai beberapa minggu tergantung dari tingginya tekanan darah tersebut (Ganiswarna, 1995).

Pengukuran tekanan darah menggunakan sfigmomanometer akan memperlihatkan peningkatan tekanan sistolik dan diastolik jauh sebelum adanya gejala-gejala penyakit (Corwin, 2000). Setelah pemeriksaan terhadap hipertensi dilakukan dan diagnosis ditegakkan, dilakukan pemeriksaan terhadap organ utama terutama pembuluh darah, jantung, otak dan ginjal (Puspitorini, 2009).

Untuk diagnosis hipertensi, tekanan darah ditentukan berdasarkan rata-rata dari dua kali pemeriksaan atau lebih pada waktu yang berbeda dan pengukuran dilakukan pada posisi duduk (Chobanian dkk., 2003).

f. Komplikasi

Hipertensi akan menimbulkan komplikasi atau kerusakan pada berbagai organ sasaran yakni jantung, pembuluh darah otak, pembuluh darah perifer, ginjal dan retina. Ada dua jenis komplikasi hipertensi, pertama komplikasi hipertensif dan kedua komplikasi aterosklerotik.

Komplikasi hipertensif adalah komplikasi yang disebabkan oleh hipertensi itu sendiri misalnya perdarahan otak, ensefalopati hipertensif, hipertrofi ventrikel kiri, gagal jantung kongestif, gagal ginjal, aneurisma aorta dan hipertensi maligna (perdarahan retina dengan atau tanpa udem pupil).

Sedangkan komplikasi aterosklerotik adalah komplikasi yang disebabkan tidak hanya oleh hipertensi itu sendiri tetapi oleh banyak faktor lain misalnya peningkatan kolesterol serum, merokok, diabetes mellitus. Komplikasi aterosklerotik berupa penyakit jantung koroner, infark miokard, thrombosis serebral dan klaudikasio (Ganiswarna, 1995).

Menurut Corwin (2000), beberapa komplikasi yang sering terjadi pada hipertensi adalah sebagai berikut:

- 1) Stroke dapat timbul akibat perdarahan tekanan tinggi otak atau akibat embolus yang terlepas dari pembuluh non-otak yang terpajan tekanan tinggi. Stroke dapat terjadi pada hipertensi kronik apabila arteri-arteri yang memperdarahi otak mengalami hipertrofi dan menebal.
- 2) Dapat terjadi infark miokardium apabila arteri koroner yang aterosklerotik tidak dapat menyuplai cukup oksigen ke miokardium atau apabila terbentuk trumbus yang menghambat aliran darah melalui pembuluh tersebut.
- 3) Dapat terjadi gagal ginjal kronik terjadi karena kerusakan progresif akibat tekanan tinggi pada kapiler-kapiler ginjal glomerulus.
- 4) Ensefalopati (kerusakan otak) terjadi akibat tekanan yang sangat tinggi. Terutama pada hipertensi maligna (hipertensi yang meningkat cepat). Pada kelainan ini

menyebabkan peningkatan kapiler mendorong cairan ke dalam ruang interstisium di seluruh susunan saraf pusat.

Menurut JNC VII, ada 6 komplikasi yang diidentifikasi menunjukkan kondisi spesifik. Hal ini didukung oleh data klinik menggunakan antihipertensi spesifik untuk terapi hipertensi dan indikasi adanya komplikasi. Rekomendasi terapi obat yang dianjurkan adalah kombinasi dengan diuretik thiazide.

**Tabel 2. Indikasi Komplikasi dalam Penanganan Hipertensi** (Chobanian dkk., 2003)

Indikasi Komplikasi	Rekomendasi Obat					
	Diuretik	BB	ACEI	ARB	CCB	Antagonis Aldosteron
Gagal Jantung	√	√	√	√		√
Infark Miokard		√	√			√
Jantung Koroner	√	√	√		√	
Diabetes Mellitus	√	√	√	√	√	
Gagal Ginjal Kronik			√	√		
Stroke	√		√			

*Keterangan:* ACEI (Angiotensin converting enzyme inhibitors), ARB (Angiotensin II receptor blocker), BB (Beta bloker), CCB (Calsium channel blocker).

#### g. Tatalaksana Terapi

Tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas akibat tekanan darah tinggi. Hal ini berarti tekanan darah harus diturunkan serendah mungkin yang tidak mengganggu fungsi ginjal, otak, jantung maupun kualitas hidup serta dilakukan pengendalian faktor-faktor risiko kardiovaskuler lainnya (Ganiswarna, 1995). Target tekanan darah untuk hipertensi tidak disertai komplikasi adalah <140/90 mmHg dan <130/80 mmHg untuk penderita diabetes mellitus serta ginjal kronik (Chobanian dkk., 2003).

Tatalaksana terapi untuk hipertensi terbagi menjadi terapi nonfarmakologi dan farmakologi. Terapi nonfarmakologi berguna untuk menurunkan tekanan darah pada

penderita hipertensi, meningkatkan efek antihipertensi, mengurangi risiko kardivaskuler meliputi menurunkan berat badan bila obesitas, latihan fisik secara teratur, mengurangi konsumsi natrium, membatasi minum alkohol, berhenti merokok serta mengurangi makanan yang berkolesterol dan lemak jenuh untuk kesehatan kardivaskuler (Ganiswarna, 1995).

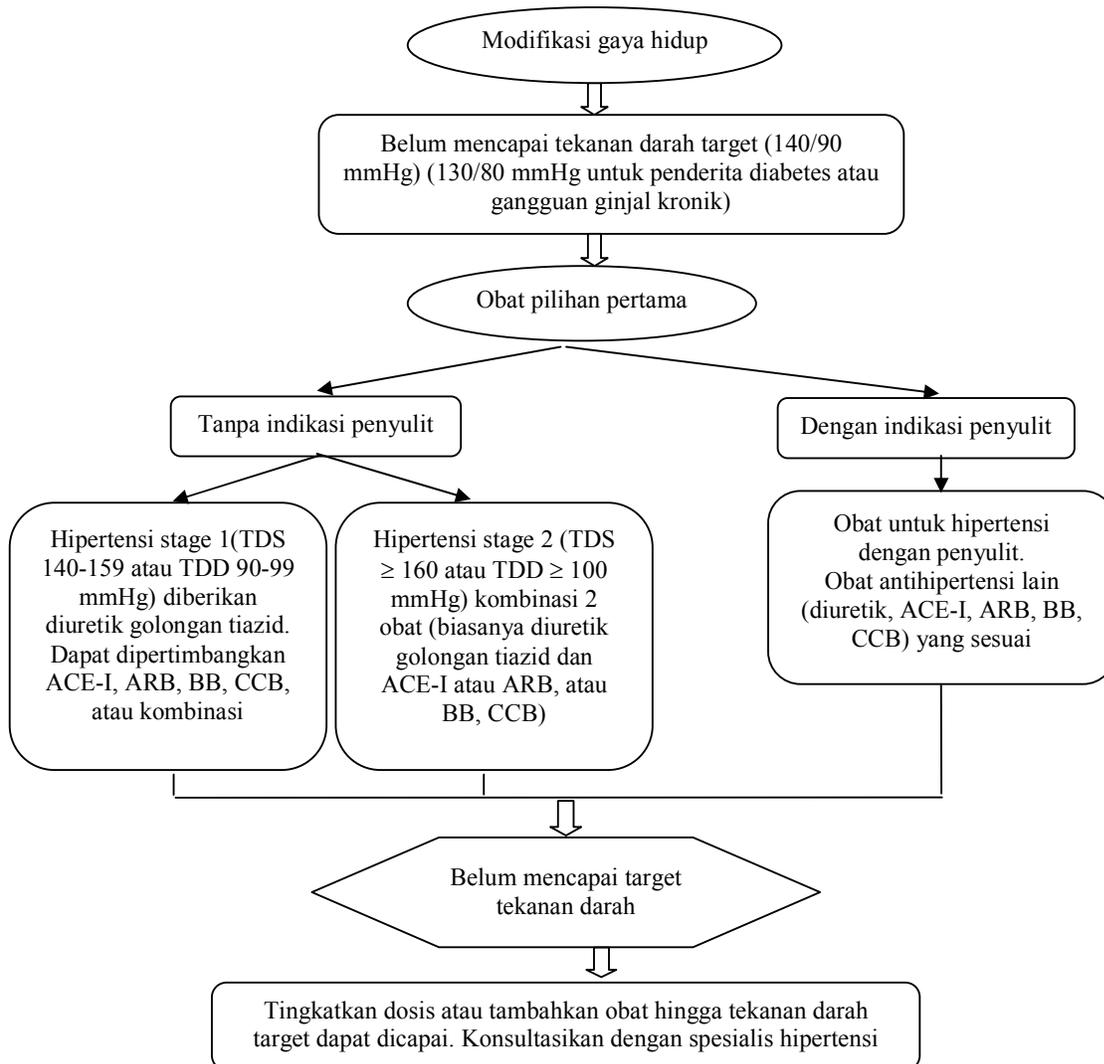
Terapi farmakologi menggunakan antihipertensi disesuaikan dengan tingkat keparahan hipertensi. Adapun antihipertensi digolongkan antara lain golongan diuretik, ACE inhibitor, angiotensin reseptor bloker, beta bloker, calcium channel bloker,  $\alpha$ -bloker, central  $\alpha_2$ -antagonis, reserpine dan vasodilator arteri. Penanganan pada penderita yang didiagnosis hipertensi tahap 1 atau 2 sebaiknya diterapi dengan modifikasi gaya hidup dan terapi obat secara bersamaan.

Adapun algoritme terapi yang digunakan untuk pemilihan antihipertensi menurut *the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII)* adalah seperti gambar 2.

Terapi farmakologi yang digunakan untuk hipertensi antara lain:

1. Diuretik

Mekanisme antihipertensi diuretik berawal dari efeknya meningkatkan ekskresi natrium, klorida dan air, sehingga mengurangi volume plasma dan cairan ekstrasel. Tekanan darah turun akibat berkurangnya curah jantung, sedangkan resistensi perifer tidak berubah pada awal terapi (Ganiswarna, 1995).



*Keterangan:* ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors), ARB (Angiotensin II Receptor Blocker), BB (Beta Bloker), CCB (Calsium Channel Blocker), TDS (Tekanan Darah Sistolik), TDD (Tekanan Darah Diastolik).

**Gambar 1. Algoritma Terapi Hipertensi Menurut *the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)***

Diuretik thiazide merupakan obat pertama yang diberikan untuk mengobati hipertensi. Diuretik sangat efektif pada orang kulit hitam, lanjut usia, kegemukan,

penderita gagal jantung atau penyakit ginjal menahun (Puspitorini, 2009). Diuretik dibedakan menjadi 4 golongan yaitu diuretik tiazid, diuretik hemat kalium, diuretik antagonis aldosteron dan loop diuretik. Antihipertensi golongan diuretik contohnya hidroklortiazid, klortalidon, furosemide, spironolakton, amilorid, indapamid (Ganiswarna, 1995).

### 2. *ACE inhibitor (Angiotensin Converting Enzyme-inhibitor)*

*Angiotensin Converting Enzyme* membantu produksi angiotensin II yang berperan dalam regulasi tekanan darah arteri. *ACE-inhibitor* mencegah perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, juga mencegah degradasi bradikinin dan menstimulasi sintesis senyawa vasodilator lainnya termasuk prostaglandin dan prostasiklin. *ACE-inhibitor* menurunkan tekanan darah dengan aktivitas renin plasma dan bradikinin yang penting dalam hipertensi (Sukandar dkk, 2008).

Umumnya, *ACE-inhibitor* tidak menyebabkan efek metabolisme tetapi memerlukan monitoring untuk mendeteksi hiperkalemia dan perkembangan penurunan fungsi ginjal pada pasien dengan penyakit ginjal dan penurunan cairan (Saseen dan Carter, 2001).

Contoh obat *ACE-inhibitor* antara lain benazepril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, captopril, perindopril, fasinopril, moexipril dan trandolapril (Puspitorini, 2009).

### 3. *ARB (Angiotensin Reseptor Blocker)*

ARB menyebabkan penurunan tekanan darah dengan suatu mekanisme yang mirip dengan *ACE-inhibitor*. ACE hanya menutup jalur renin-angiotensin tetapi ARB menahan langsung reseptor angiotensin I, reseptor yang memperantarai efek

angiotensin II. ARB juga tidak memecah bradikinin sehingga tidak memberikan efek samping batuk. ARB secara signifikan mengurangi perkembangan nefropati dan untuk mengurangi resiko kardiovaskuler saat ditambahkan pada regimen diuretik (Sukandar dkk., 2008). Contoh obat golongan ARB yang beredar adalah losartan, olmesartan, irbesartan, valsartan, candesartan dan telmisartan (Lumbantobing, 2008).

#### 4. *Beta blocker*

Mekanisme kerja  $\beta$  *blocker* sebagai antihipertensi masih belum jelas tetapi dapat melibatkan menurunnya curah jantung melalui kronotropik negatif dan efek inotropik jantung serta inhibisi pelepasan renin dari ginjal (Sukandar dkk., 2008).

*Beta blocker* direkomendasikan untuk pasien yang beresiko jantung koroner dan penderita *infark miokard*. *Beta blocker* dapat digunakan sebagai tambahan pada pasien gagal jantung yang sedang menggunakan *ACE-Inhibitor* dan Diuretik (Dipiro dkk., 2005). Atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol termasuk golongan beta blocker (Tjay dan Rahardja, 2007).

#### 5. *CCB (Calcium Channel Blocker)*

Penghambat saluran kalsium menurunkan kontraksi otot polos jantung dan arteri dengan menginterfensi kalsium yang dibutuhkan untuk kontraksi. Sebagian penghambat saluran kalsium bersifat lebih spesifik untuk saluran lambat kalsium otot jantung, dan sebagian yang lain untuk saluran kalsium otot polos vaskuler. Sehingga penghambat kalsium dapat menurunkan kecepatan denyut jantung dan volume sekuncup (Corwin, 2000).

*Calcium Channel Blocker* ada 2 jenis yaitu dihidropiridin dan non dihidropiridin (Dipiro dkk., 2005). Dihidropiridin dapat menyebabkan aktivasi refleksi simpatetik dan semua golongan ini (kecuali amlodipin) memberikan efek ionotropik negatif (Sukandar dkk., 2008). Bersifat vaskuloselektif yang menguntungkan karena tidak mengeblok konduksi node atrio ventrikuler (Kimble, 2001). Nondihidropiridin dapat menurunkan denyut jantung, mengurangi konduksi node atrioventrikuler dan mengurangi konstiksi jantung (Katzung, 2001).

Penghentian mendadak *calcium channel blocker* dapat mengakibatkan angina atau infark miokard pada pasien dengan penyakit jantung koroner. *Calcium channel blocker* tidak mempunyai efek samping metabolik, baik terhadap lipid, asam urat, maupun karbohidrat (Ganiswarna, 1995).

#### 6. *α-Blocker*

*Alfa-blocker* menghambat reseptor  $\alpha_1$  di pembuluh darah terhadap efek vasokonstriksi norepinefrin dan epinefrin sehingga terjadi dilatasi arteriol dan vena. Dilatasi arteriol menurunkan resistensi perifer dan dengan demikian menurunkan tekanan darah. *Alfa-blocker* merupakan satu-satunya golongan antihipertensi yang memberikan efek positif terhadap lipid darah (menurunkan kolesterol LDL dan trigliserida serta meningkatkan kolesterol HDL). Alfa bloker dianjurkan penggunaannya pada penderita hipertensi yang disertai diabetes, dislipidemia, obesitas, gangguan resistensi perifer, asma, hipertrofi prostat, dan perokok (Ganiswarna, 1995).

### 7. *Central $\alpha_2$ -agonis*

Clonidine, guanabenz, guanafacine dan methyldopa menurunkan tekanan darah pada umumnya dengan cara menstimulasi reseptor  $\alpha_2$  adrenergik di otak yang mengurangi aliran simpatetik dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal. Stimulasi reseptor  $\alpha_2$  presinaptik secara perifer menyebabkan penurunan tonus simpatetik. Oleh karena itu dapat terjadi penurunan denyut jantung, curah jantung, resistensi perifer total, aktivitas renin plasma, dan refleks baroreseptor (Sukandar dkk., 2008).

Penghentian mendadak dapat menimbulkan hipertensi balik (peningkatan tekanan darah secara tiba-tiba ke nilai sebelum penanganan) atau *overshoot hypertension* (peningkatan tekanan darah ke nilai yang lebih tinggi dari sebelum penanganan).

### 8. Reserpine

Reserpine mengosongkan norepinefrin dari saraf akhir simpatik dan memblokir transport norepinefrin ke dalam granula penyimpanan. Pada saat saraf terstimulasi, sejumlah norepinefrin dilepaskan ke dalam sinaps. Pengurangan tonus simpatetik menurunkan resistensi perifer dan tekanan darah (Sukandar dkk., 2008).

Reserpine biasanya diberikan sebagai obat kedua. Obat ini merupakan antihipertensi yang efektif, terutama dalam kombinasi dengan thiazide untuk pengobatan hipertensi ringan sampai sedang. Reserpine murah, diberikan sekali sehari (Ganiswarna, 1995).

## 9. Vasodilator Arteri

Vasodilator bekerja langsung pada otot-otot dinding arteri, membuat otot rileks dan mencegah dinding menyempit. Akibatnya aliran darah mengalir lebih mudah melalui arteri sehingga jantung tidak bekerja keras memompa darah dan tekanan darah menurun (Puspitorini, 2009). Yang termasuk golongan ini adalah doksazosin, prazosin, hidralazin, minoksidil, diaksozid dan sodium nitroprusid (Lumbantobing, 2008).

Hidralazin dan monoksidil menyebabkan relaksasi langsung otot polos arteri. Aktivitas refleks baroreseptor dapat meningkatkan aliran simpatetik dari pusat vasomotor, meningkatnya denyut jantung, curah jantung dan pelepasan renin. Oleh karena itu efek hipotensif dari vasodilator langsung berkurang pada penderita yang juga mendapatkan pengobatan inhibitor simpatetik dan diuretik (Sukandar dkk., 2008).

Terapi nonfarmakologi pada penderita prehipertensi dan hipertensi meliputi:

1. Penurunan berat badan dapat mengurangi tekanan darah, hal ini berhubungan dengan mengurangi beban kerja jantung sehingga kecepatan jantung dan volume sekuncup juga berkurang. Berat badan normal yang harus dipertahankan sesuai dengan *Body Mass Index* (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>).
2. Olahraga disertai dengan penurunan berat badan dapat menurunkan tekanan darah dengan menurunkan kecepatan denyut jantung istirahat. Olahraga meningkatkan kadar HDL yang dapat mengurangi timbulnya hipertensi. Olahraga seperti jogging, aerobik, bersepeda dapat menurunkan tekanan darah sistolik rata-rata 4-9 mmHg per hari. Aerobik dapat dilakukan 30-40 menit /hari.

3. Berhenti merokok penting untuk mengurangi efek jangka panjang hipertensi karena asap rokok diketahui dapat menurunkan aliran darah ke berbagai organ dan dapat meningkatkan kerja jantung.
4. Mengurangi asupan natrium ( $<100$  mmol Na/2,4 g Na/6 g NaCl/hari). Konsumsi natrium yang berlebih menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler meningkat. Untuk menormalkannya, cairan intraseluler ditarik ke luar, sehingga volume cairan ekstraseluler meningkat. Meningkatnya volume cairan ekstraseluler tersebut menyebabkan meningkatnya volume darah, sehingga berdampak kepada timbulnya hipertensi.
5. Mempertahankan asupan kalsium dan magnesium. Berbeda halnya dengan natrium, kalium (potassium) merupakan ion utama di dalam cairan intraseluler. Cara kerja kalium adalah kebalikan dari natrium. Konsumsi kalium yang banyak akan meningkatkan konsentrasinya di dalam cairan intraseluler, sehingga cenderung menarik cairan dari bagian ekstraseluler dan menurunkan tekanan darah. Sumber kalium yang baik adalah buah-buahan, seperti pisang, jeruk, dan lain-lain. Secara alami banyak bahan pangan yang memiliki kandungan kalium dengan rasio lebih tinggi dibandingkan dengan natrium.

#### h. Efektivitas Terapi

Keberhasilan terapi hipertensi dapat dilihat dari pengukuran tekanan darah. Pengukuran pertama harus dikonfirmasi pada sedikitnya 2 kunjungan lagi dalam waktu 1 sampai beberapa minggu. Diagnosis hipertensi ditegakkan bila dari

pengukuran berulang-ulang diperoleh nilai rata-rata TDD  $\geq 90$  mmHg dan atau TDS  $\geq 140$  mmHg (Ganiswarna, 1995).

Target nilai tekanan darah adalah  $\leq 140/90$  mmHg untuk hipertensi yang tidak disertai komplikasi dan  $\leq 130/80$  mmHg untuk penderita diabetes mellitus serta ginjal kronik (Sukandar dkk., 2008).

Tekanan darah sistolik merupakan indikasi yang baik untuk resiko kardiovaskuler daripada tekanan darah diastolik dan seharusnya dijadikan tanda klinik primer dalam mengontrol hipertensi.

## **2. Evaluasi Farmakoekonomi**

Ekonomi kesehatan merupakan aplikasi ekonomi dasar pada kesehatan yang digunakan untuk menentukan pilihan pada beberapa alternatif intervensi kesehatan. Farmakoekonomi mengadopsi dan mengaplikasikan prinsip serta metode ekonomi kesehatan di bidang kefarmasian (Walley dkk., 2004).

Evaluasi farmakoekonomi adalah evaluasi yang digunakan untuk membandingkan beberapa alternatif pengobatan dengan membandingkan biaya yang dikeluarkan dengan *outcome* yang dihasilkan. Metode evaluasi dalam farmakoekonomi, antara lain *cost-of-illness evaluation*, *cost minimization analysis*, *cost-effectiveness analysis*, *cost-utility analysis*, dan *cost-benefit analysis* (Bootman dkk., 1996).

Evaluasi ekonomi memberikan penilaian terhadap efisiensi yang menilai hubungan antara hasil yang dicapai dan input yang digunakan dalam hal ini adalah uang yang digunakan (Vogenberg, 2001).

### ***Cost-effectiveness Analysis (CEA)***

CEA merupakan suatu metode yang digunakan untuk membandingkan antara outcome kesehatan dan biaya yang digunakan untuk melaksanakan program tersebut atau intervensi dengan alternatif lain yang menghasilkan outcome yang sama. Outcome kesehatan diekspresikan dalam terminologi yang obyektif dan terukur seperti penurunan tekanan darah yang dinyatakan dalam mmHg, bukan dalam terminologi moneter (Vogenberg, 2001). Berbeda dengan CBA yang nilai seluruh efek dari intervensinya dinilai dalam efektivitas moneter, CEA menilai efek dalam efektivitas nonmoneter.

Aplikasi dari CEA misalnya dua obat atau lebih digunakan untuk mengobati suatu indikasi yang sama tapi *cost* dan efikasi berbeda. Analisis *cost effectiveness* mengkonversi *cost* dan *benefit* (efikasi) ke dalam rasio pada obat yang dibandingkan.

Hasil CEA dapat digambarkan dengan nilai *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) dan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER). ICER merupakan rasio yang menilai biaya untuk tambahan efektivitas suatu intervensi A terhadap intervensi B. Sehingga dapat dinilai biaya tambahan tiap unit penambahan efektivitas.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya terapi obat A} - \text{Biaya terapi obat B}}{\text{Efektivitas penurunan tekanan darah mencapai target (A-B)}}$$

ACER menggambarkan biaya per unit *outcome*. Interpretasinya adalah biaya rata-rata per unit efektivitas dari unit yang dibandingkan. Hasil yang didapat dari ACER tidak tergantung pada intervensi yang lain. Keputusan yang diambil berdasarkan intervensi yang memerlukan biaya paling rendah untuk mencapai efektivitas tertentu (Sanchez, 2005).

$$\text{ACER} = \frac{\text{Biaya rata-rata tiap kelompok terapi obat}}{\text{Efektivitas penurunan tekanan darah mencapai target}}$$

Penerapan hasil analisis menggunakan CEA sangat bergantung pada perspektif penelitian. Perspektif yang berbeda akan memberikan keputusan yang berbeda pula (Bootman dkk., 1996). Kelebihan CEA adalah analisis dapat membandingkan terapi dan menentukan investasi terbaik ketika manfaat tidak bisa diubah dalam nilai mata uang. Kelemahannya adalah harus mempunyai *outcome* yang umum (Tjandrawinata, 2000).

CEA membantu memberikan alternatif yang optimal yang tidak selalu berarti biayanya lebih murah. CEA membantu mengidentifikasi dan mempromosikan terapi pengobatan yang paling efisien (Grosse dan Teutsch, 2000).