
COST EFFECTIVENESS KOMBINASI ANTIHIPERTENSI CANDESARTAN-BISOPROLOL DAN CANDESARTAN-AMLODIPIN PADA PASIEN RAWAT JALAN PENDERITA HIPERTENSI

Eny Nurhikma¹, Randa Wulaisfan², Musdalipah³
^{1,2,3}Politeknik Bina Husada Kendari, Sulawesi Tenggara, Indonesia

Email : eynibinhus13@gmail.com

ABSTRAK

Di berbagai negara khususnya Indonesia, pembiayaan dan perawatan kesehatan semakin mahal . Hipertensi merupakan penyakit degeneratif yang memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan membutuhkan perawatan jangka panjang. Peningkatan biaya penyakit kronik menyebabkan akses dan mutu pelayanan kesehatan semakin mahal, olehnya itu, diperlukan solusi untuk mengurangi masalah pembiayaan kesehatan. Salah satu metode yang dilakukan dalam aspek farmakoekonomi, yaitu analisis efektivitas biaya. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas terapi kombinasi antihipertensi pada pasien hipertensi di Rumah Sakit Bhayangkara Kendari tahun 2019. Metode penelitian ialah deskriptif dengan desain *cross sectional study*. Data diambil secara prospektif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. *cost effectiveness analysis* (CEA) dianalisis dengan menghitung biaya medik langsung, efektivitas terapi berdasarkan tekanan darah normal. Analisis CEA dihitung dengan melihat nilai ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*) dan ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*). Hasil penelitian menunjukkan efektivitas terapi dan nilai ACER yang diperoleh dari 31 pasien hipertensi ialah kombinasi Candesartan – Bisoprolol yaitu nilai ACER sebesar 85,71% (2.314), dan kombinasi Candesartan – Amlodipin sebesar 70,58% (2.643). Nilai ICER sebesar 7.832 menunjukkan bahwa harga obat lebih mahal namun terapi lebih efektif. Sebagai kesimpulan bahwa kombinasi antihipertensi yang paling *Cost-Effective* ialah golongan ARB dan BB.

Kata Kunci : Efektivitas biaya; ACER; ICER; Hipertensi; Candesartan; Amlodipin

ABSTRACT

In various countries, especially Indonesia, financing and health care are increasingly expensive Hypertension is a degenerative disease that has a high risk of morbidity and mortality and requires a need for long-term care. Increasing the cost of chronic diseases makes access to and quality of health services more expensive, therefore, a solution is needed to reduce the problem of health financing. One method carried out in the pharmacoeconomic aspects is cost-effectiveness analysis. This study aims to analyze the effectiveness of antihypertensive combination therapy in hypertensive patients at Bhayangkara Hospital, Kendari in 2019. The research method is descriptive with a cross-sectional study design. Data were collected prospectively which fulfilled the inclusion and exclusion criteria. *cost-effectiveness analysis* (CEA) is analyzed by calculating direct medical costs, the effectiveness of therapy based on normal blood pressure. CEA analysis is calculated by looking at the value of ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*) and ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). The results showed the effectiveness of therapy and the value of ACER obtained from 31 hypertensive patients was a combination of Candesartan - Bisoprolol namely ACER value of 85.71% (2,314), and a combination of Candesartan - Amlodipine of 70.58% (2,643). ICER value of 7,832 indicates that the price of drugs is a more expensive but more effective therapy. In conclusion, the most cost-effective antihypertensive combination is ARB and BB.

Keywords: *cost-effective*; ACER; ICER; Hypertension; Candesartan; Amlodipin

PENDAHULUAN

Di Indonesia, permasalahan biaya pelayanan kesehatan semakin meningkat. Berkembangnya pola penyakit dalam tiga tahun terakhir membutuhkan biaya terapi semakin besar, sehingga diperlukan peningkatan efisiensi dan efektivitas terapi pengobatan¹. Beberapa indikator pelayanan kesehatan seperti ketidakseimbangan antara pasien dan tenaga kesehatan, pembayaran tunai pada tenaga kesehatan, penyakit kronik, kecanggihan teknologi, meningkatnya jumlah penyakit degeneratif dan adanya inflasi²

Dewasa ini, biaya pelayanan kesehatan semakin meningkat diberbagai negara berkembang khususnya di Indonesia³. Hipertensi, merupakan salah satu penyakit degeneratif yang membutuhkan perawatan yang cukup lama dan membutuhkan biaya yang berkelanjutan. Salah satu faktor risiko penyebab Penyakit Jantung Koroner (PJK) ialah tekanan darah yang tinggi, dan penyumbang angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi didunia⁴. Beberapa faktor seperti status sosial ekonomi, kebiasaan sosial, gaya hidup, makanan dan pemeliharaan kesehatan diri yang buruk dapat menyebabkan perkembangan hipertensi⁵. Oleh karena itu, pencegahan dan pengelolaan tekanan darah tinggi adalah tantangan kesehatan masyarakat yang utama⁶.

Adanya variasi harga obat antihipertensi merupakan faktor penting pengambil kebijakan dalam menetapkan terapi pada pasien hipertensi. Olehnya itu, diperlukan suatu metode farmakoekonomi yang dapat digunakan untuk membantu dalam efisiensi penggunaan obat antihipertensi yang efektif dari segi biaya dan farmakologi. Tingginya angka penderita hipertensi dapat memberikan beban yang berat baik kepada pasien maupun kepada keluarganya, terutama dalam masalah *financial*. Oleh sebab itu, dibutuhkan suatu penelitian mengenai efektivitas penggunaan dari obat antihipertensi dilihat dari biaya yang dihabiskan⁷.

Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan RI tahun 2018, pravelensi penduduk dengan tekanan darah tinggi di Indonesia

sebesar 34,1%. Prevalensi tekanan darah pada perempuan (36,9%) lebih tinggi dibanding dengan laki-laki (31,3%). Prevalensi di perkotaan sedikit lebih tinggi (34,4%) dibandingkan dengan pedesaan (33,7%). Prevalensi di Indonesia akan semakin meningkat seiring meningkatnya pertambahan umur. Penderita hipertensi di Sulawesi Tenggara berada pada urutan kedua sebanyak 11.265 pasien⁸.

Salah satu metode farmakoekonomi yang digunakan untuk menganalisis pedoman terapi hipertensi ialah *cost effectiveness analysis* (CEA)⁹. Kelebihan metode ini dapat memberikan rekomendasi terapi yang paling efisien dari segi biaya dan kesehatan. Secara umum, CEA digunakan dengan untuk mengukur biaya pada perawatan kesehatan, contohnya pengukuran efektivitas biaya hipertensi dengan indikator penurunan tekanan darah mmHg¹⁰. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur efektivitas biaya kombinasi antihipertensi pada penderita hipertensi di rumah sakit Bhayangkara Kendari.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian deskriptif dengan pengambilan data secara prospektif. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien rawat jalan yang terdiagnosa hipertensi dan menerima pengobatan kombinasi obat antihipertensi di RS. Bhayangkara periode April-Mei 2019.

Sampel yang digunakan ialah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.. Kriteria inklusi meliputi Pasien rawat jalan di RS. Bhayangkara, pasien dengan diagnosa hipertensi, menggunakan kombinasi obat antihipertensi, mempunyai rekam medik yang lengkap, pasien yang tidak mengalami komplikasi atau riwayat penyakit. Kriteria eksklusi meliputi data rekam medis pasien rawat jalan penderita hipertensi yang tidak lengkap dan Pasien penderita hipertensi yang memiliki penyakit penyerta.

Analisis CEA dihitung nilai ACER dan ICER. Perhitungan ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*) dengan menghitung rasio

biaya dan (persen) % *outcome* terapi. Sedangkan ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) dihitung berdasarkan rasio antara selisih biaya dan % *outcome* klinis pada kedua kelompok terapi. Perhitungan ACER dan ICER dapat digambarkan² :

HASIL PENELITIAN

A. Karakteristik Responden

Tabel 1. Distribusi pasien hipertensi berdasarkan usia dan jenis kelamin pada pasien rawat jalan di Rumah Sakit Bhayangkara Kendari pada bulan April-Mei 2019.

Karakteristik	n= 31	(%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	14	45,16%
Perempuan	17	54,83%
Umur (tahun)		
26-35	0	0
36-45	1	3,25%
46-55	10	32,25%
56-64	8	25,80%
>65	12	38,70%
Pekerjaan		
IRT	14	45,16%
PNS	7	22,58%
Pensiunan PNS	7	22,58%
Wiraswasta	3	9,67%

Tabel 1 menunjukkan penderita hipertensi lebih banyak pada perempuan (54,83%) dibanding laki-laki (45,16%). Hal ini dipengaruhi karena adanya perubahan hormon estrogen pada wanita dan mengalami menopause > 50 tahun. Prevalensi hipertensi pada wanita setelah menopause disebabkan karena produksi endogen estrogen semakin berkurang, sehingga tubuh tidak dapat mengontrol vasodilatasi yang dapat mengontrol naiknya tekanan darah¹¹

1. ACER rasio C/E = Biaya/Efek
2. $ICER = \frac{\Delta \text{biaya}}{\Delta \text{efek}}$
 $= \frac{\text{Biaya teknologi baru} - \text{biaya pembandingan}}{\text{Efek teknologi baru} - \text{efek pembandingan}}$

Karakteristik pasien berdasarkan umur, pada kelompok usia 26-35 sebanyak 0 (0%), usia 36-45 tahun sebanyak 1 orang (3,25%), usia 46-55 tahun sebanyak 10 orang (32,25%), usia 56-64 sebanyak 8 orang (25,80%) dan usia >65 tahun sebanyak 12 orang (38,70%). Adanya penurunan fungsi biologis, psikologis dan sosial pada usia > 50 tahun mengakibatkan risiko terjadinya hipertensi semakin meningkat

B. Penggunaan Terapi Obat

Tabel 2. Penggunaan terapi obat pada pasien hipertensi di Rumah Sakit Bhayangkara Kendari pada bulan April-Mei 2019

Golongan obat	Jenis obat	Jumlah pasien	Persentase (%)
ARB	Candesartan 8 mg	15	48,38%
	Candesartan 16 mg	16	51,61%
Beta Bloker	Bisoprolol 2,5 mg	14	45,16%
CCB	Amlodipin 10 mg	17	54,83%

Terapi obat antihipertensi di RS. Bhayangkara bervariasi yaitu ARB, Beta Bloker dan CCB. Golongan obat yang banyak digunakan adalah CCB (54,16%). Penelitian ini selaras dengan penelitian lain, bahwa saat ini golongan CCB paling banyak digunakan¹².

C. Efektivitas Terapi

Tabel 3. Efektivitas Terapi pasien Hipertensi rawat jalan di Rumah Sakit Bhayangkara Kendari pada bulan April-Mei 2019

Golongan obat	Jenis obat	Jumlah pasien	Jumlah pasien mencapai target	Kategori hipertensi	Efektivitas (%)
ARB +BB	Candesartan + Bisoprolol	14	12	Stage 2 – Stage 1	85,71%
ARB+CCB	Candesartan + Amlodipin	17	12	Stage 2 – Stage 1	70,58%

Berdasarkan tabel 3, Efektivitas terapi pasien hipertensi pada golongan obat ARB dan Beta Bloker dengan nilai keefektifannya adalah 85,71%. Beberapa faktor yang menyebabkan tekanan darah tidak terkontrol dan tidak mencapai kontrol yaitu perubahan faktor bioavailabilitas

Kelebihan dalam penggunaan obag golongan CCB diantaranya adalah penggunaan hanya 1 kali sehari sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dalam konsumsi obat dan mampu mengontrol tekanan darah selama 24 jam¹³.

tiap-tiap individu seperti farmakokinetik dan farmakodinamik. Faktor lain seperti komplikasi penyakit penyerta dan risiko terjadinya polifarmasi dapat memperkuat efek samping obat dan menurunkan efektivitas terapi pengobatan¹⁴.

Tabel 4. Selisih penurunan tekanan darah pasien Hipertensi rawat jalan di Rumah Sakit Bhayangkara Kendari pada bulan April-Mei 2019.

Golongan obat	Jenis obat	Δ Tekanan Darah Awal	Δ Tekanan Darah mencapai target	Rata-rata Selisih penurunan TD
ARB +BB	Candesartan 8 mg + Bisoprolol 2,5 mg	153/83	110/76	43/7
	Candesartan 16 mg + Bisoprolol 2,5 mg	152/84	113/78	39/6
ARB+CCB	Candesartan 8 mg + Amlodipin 10 mg	170/78	115/76	55/2
	Candesartan 16 mg + Amlodipin 10 mg	146/93	121/75	25/18

Tabel 4 menunjukkan selisih penurunan tekanan darah pasien hipertensi ditunjukkan oleh

golongan obat ARB dan BB yaitu Candesartan – Amlodipin..

D. Efektivitas Biaya Berdasarkan ACER dan ICER

Tabel 5. Rekapitulasi Biaya medik langsung selama perawatan di Rumah Sakit Bhayangkara Kendari pada bulan April-Mei 2019

Golongan obat	Jenis obat	Jumlah pasien	Biaya Administrasi	Harga Obat	Total Biaya
ARB + BB	Candesartan 8 mg	4	425.000	84.000	1.984.000
	Bisoprolol 2,5 mg				
	Candesartan 16 mg	11	1.195.000	280.000	
	Bisoprolol 2,5 mg				
ARB + CCB	Candesartan 8 mg	10	1.050.000	115.500	1.865.500
	Amlodipin 10 mg				
	Candesartan 16 mg	6	595.000	105.000	
	Amlodipin 10 mg				

Rekapitulasi biaya pengobatan ialah biaya medik langsung (*direct medical cost*) yang meliputi biaya obat antihipertensi, biaya administrasi, dan biaya konsul dokter pada pasien hipertensi rawat jalan di rumah sakit Bhayangkara Kendari pada bulan April-Mei 2019.

Tabel 6. Perhitungan ACER dan ICER Kombinasi Obat Antihipertensi pada pasien rawat jalan di Rumah Sakit Bhayangkara Kendari pada bulan April-Mei 2019

Golongan obat	Jenis obat	Total biaya (C) Rp.	Efektivitas (E) (%)	ACER (C/E) Rp.	ICER ($\Delta C/\Delta E$) Rp.
ARB + BB	Candesartan 8 mg + Bisoprolol 2,5 mg	1.984.000	85,71%	2.314	7.832
	Candesartan 16 mg + Bisoprolol 2,5 mg				
ARB + CCB	Candesartan 8 mg + Amlodipin 10 mg	1.865.500	70,58%	2.643	-
	Candesartan 16 mg + Amlodipin 10 mg				

Harga *Average cost effectiveness* (ACER) dihitung berdasarkan rasio biaya dan efektivitas terapi pada kedua kelompok terapi hipertensi. Semakin kecil nilai ACER maka obat tersebut makin *Cost-Effective*. Tabel 6 menunjukkan pkombinasi terapi antihipertensi ARB dengan BB paling efektif dengan nilai ACER sebesar Rp. 2.314.

PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan untuk menganalisis efektivitas biaya terapi kombinasi antihipertensi

pada pasien hipertensi di RS Bhayangkara Kendari tahun 2019.

Cost Effectiveness Analysis (CEA) adalah metode farmakoekonomi yang dapat membantu penentu kebijakan dalam membuat keputusan untuk memberikan terapi yang efektif dengan pengeluaran biaya yang efisien. CEA diukur dengan membandingkan biaya dalam rupiah dengan terapi pengobatan².

Tabel 1 menunjukkan Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin menunjukkan penyakit hipertensi paling banyak diderita oleh wanita. Baroroh dan sari (2017), juga memperoleh hasil penderita hipertensi lebih

banyak pada pasien perempuan (81,82%)¹⁵. Sejalan dengan Timur, dkk, bahwa risiko terjadinya hipertensi pada perempuan lebih besar daripada laki-laki, yaitu 56,82%¹⁶.

Kelompok usia penderita hipertensi paling banyak pada usia 45 – 65 tahun. Hal ini disebabkan pada usia diatas 40 tahun risiko kejadian hipertensi meningkat. Terapi kombinasi hipertensi diberikan pada pasien dengan tekanan >160/100, risiko penyakit kardiovaskular, menghambat perkembangan diabetes tipe 2 serta penyakit ginjal

Amlodipin merupakan golongan CCB (*Calcium Channel Blocker*). Efektivitas obat ini dapat menurunkan tekanan darah pada pasien geriatri. Obat ini bekerja menghambat influx kalsium melewati membrane. Kelebihan dalam penggunaan obat golongan CCB diantaranya adalah penggunaan hanya 1 kali sehari sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dalam konsumsi obat dan mampu mengontrol tekanan darah selama 24 jam¹³.

Obat golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB) efektif menurunkan tekanan darah pada kondisi pasien yang memiliki kadar renin tinggi. ARB tidak mempengaruhi frekuensi detak jantung, penghentian mendadak dan tidak menimbulkan hipertensi rebound¹⁷.

Berdasarkan tabel 4, obat golongan Candesartan – Amlodipin paling efektif menurunkan tekanan darah. Penelitian ini sejalan dengan Bekki, *et al* bahwa golongan obat amlodipin dan Micardis (telmisartan) menunjukkan penurunan yang signifikan pada kedua rata-rata klinik dengan sistolik dan diastolik pada minggu ke- 4, 8 dan 12, efektivitas penurunan tekanan darah sebesar 8,3/4.5 mmHg pada 12 minggu¹⁸.

Biaya medik langsung (*direct medical cost*) merupakan biaya pengobatan yang dihitung untuk menentukan efektivitas biaya, meliputi biaya obat antihipertensi, biaya administrasi, dan biaya konsultasi dokter. Kombinasi ARB dengan BB menunjukkan harga tertinggi sebesar Rp 1.984.000 dengan jumlah pasien sebanyak 15 pasien, tingginya harga obat juga menimbulkan peningkatan biaya total yang menggunakan kombinasi obat ARB dengan BB. Kombinasi ARB dengan CCB menunjukkan harga sebesar Rp. 1.865.500 dengan jumlah pasien sebesar 16 pasien, obat golongan CCB merupakan obat yang memiliki harga rendah.

Tabel 6 menunjukkan bahwa nilai ACER tertinggi yaitu kombinasi obat ARB dengan CCB dengan nilai 2.643. Nilai ACER menunjukkan besarnya *outcome* yang dihasilkan dari suatu terapi¹⁹. Sedangkan nilai ACER dihitung

berdasarkan perbandingan nilai ACER pada kedua kelompok terapi antihipertensi. Kombinasi antihipertensi yang paling *Cost-Effective* ialah ARB dan BB dengan nilai ACER sebesar Rp. 2.314.

Penelitian ini sejalan dengan Joel, *et al*, bahwa obat golongan diuretik dan beta bloker lebih ekonomis dibandingkan dengan golongan CCB. Sebagian besar pasien stabil pada pemberian monoterapi diikuti oleh terapi kombinasi obat⁵. Monoterapi secara konsisten lebih direkomendasikan pada tahap awal hipertensi untuk mencapai target sasaran tekanan darah dan golongan CCB adalah obat pilihan bagi pasien hipertensi sebagai terapi obat tunggal²⁰.

Terapi obat antihipertensi yang tepat adalah penting karena prevalensi hipertensi telah meningkat dalam tiga dekade terakhir. Setiap penyimpangan pedoman pengobatan hipertensi berkontribusi pada tingginya biaya pengobatan dan kesulitan dalam menyediakan resep yang terjangkau²¹.

ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) adalah perbandingan perbedaan biaya dengan perbedaan nilai *outcome*. Apabila nilai ICER bernilai negatif, maka terapi pengobatan lebih efektif dan murah dibandingkan dengan biaya alternatif. ICER digunakan untuk menjelaskan besarnya biaya yang dikeluarkan untuk perbaikan terapi pengobatan². Berdasarkan tabel 6, memperlihatkan Nilai ICER bernilai 7.832 untuk perbandingan biaya kombinasi obat Candesartan – Bisoprolol hal ini menunjukkan bahwa nilai ICER bernilai positif yang berarti harga obat lebih mahal namun terapi lebih efektif.

SIMPULAN

Cost-Effective hipertensi untuk terapi antihipertensi yaitu kombinasi ARB dengan BB dengan nilai ACER sebesar Rp. 2.314.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan pada Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi yang telah membiayai penelitian ini hingga selesai pada skema Penelitian Dosen Pemula.

DAFTAR PUSTAKA

- Musdalipah, Tee, S. A. Analisis Efektivitas Biaya Obat Alprazolam dan Diazepam Pada Pasien Depresi di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2018; 3(2); 252–260. <http://jiis.akfarisfibjm.ac.id/index.php/JIIS/article/view/175>.
- Andayani, TM., Farmakoekonomi prinsip dan metodologi, Bursa ilmu, Yogyakarta. 2013.
- Musdalipah; Setiawan, MA; Santi, E.. analisis efektivitas biaya antibiotik sefotaxime dan gentamisin penderita pneumonia pada balita di RSUD Kabupaten Bombana Provinsi Sulawesi Tenggara. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2018; 3(1); 1–11. <http://jiis.akfarisfibjm.ac.id/index.php/JIIS/article/view/104>.
- Lovibond, K., Jowett, S., Barton, P., Caulfield, M., Heneghan, C., Hobbs, F. R., ... McManus, R. J. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *The Lancet*, 2011; 378(9798), 1219–1230. doi:10.1016/s0140-6736(11)61184-7.
- Joel JJ, Daniel N, Shastry CS. Cost Analysis Of Antihypertensive Drugs Prescribed In a Tertiary Care Teaching Hospital. *Int J Res Dev Pharm Life Sci* [Internet]. 2015;4(1):1371–4. Available from: Available online at <https://www.omicsonline.org/open-access/cost-analysis-of-antihypertensive-drugs-prescribed-in-a-tertiary-careteaching-hospital-.pdf>
- Szucs, T. D., Waeber, B., & Tomonaga, Y. (2010). Cost-effectiveness of antihypertensive treatment in patients 80 years of age or older in Switzerland: an analysis of the HYVET study from a Swiss perspective. *Journal of Human Hypertension*, 2010; 24(2); 117–123. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.47>.
- Alifiar, I., dan Ida Cahyati, K, 2019, Kajian Farmakoekonomi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi yang di Rawat di RSUD Kota Tasikmalaya. *Jurnal Pharmascience*, 2019; 5(2); 126 – 133. DOI: 10.20527/jps.v5i2.5794.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (*riskesdas*) Indonesia tahun. Jakarta. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI. 2018.
- Tambunan, M,E,R, Sopyan, Iyan, Review Analisis Efektivitas Biaya Terapi Hipertensi dari Berbagai Negara, *Farmaka*, 2017; 14(2) : 182 – 193. <https://doi.org/10.24198/jf.v14i2.10802> .
- Moran, A. E., Odden, M. C., Thanataveerat, A., Tzong, K. Y., Rasmussen, P. W., Guzman, D., ... Goldman, L. . Cost-Effectiveness of Hypertension Therapy According to 2014 Guidelines. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372(5), 447–455. doi:10.1056/nejmsa1406751.
- Barton, M., & Meyer, M. R. . Postmenopausal Hypertension: Mechanisms and Therapy. *Hypertension*, 2009. 54(1), 11–18. doi:10.1161/hypertensionaha.108.120022
- Rustiani, E., Andrajati, R., & Arsyanti, L. Analisis Penggunaan Obat Antihipertensi di Poliklinik Rawat Jalan Rumah Sakit PMI Bogor: Perbandingan Cost Effectiveness dan Kualitas Hidup Pasien. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 2013; 12(2) ; 209-215. <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id>.
- Tiwaskar, M., Langote, A., Kashyap, R., & Toppo, A. Amlodipine in the Era of New Generation Calcium Channel Blockers. *Journal of The Association of Physicians of India*, 2018; 66(3), 64-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30341872>.
- Fleg, J. L., Aronow, W. S., & Frishman, W. H.. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nature Reviews Cardiology*, 2010; 8(1), 13–28. doi:10.1038/nrcardio.2010.162.

15. Baroroh, F., Indonesia, A. S.-P. J. F., & U. Cost Effectiveness Analysis Therapy Combination of Candesartan-Amlodipine and Candesartan-Diltiazem on Hypertensive Outpatients. *Jurnal nasional*.2017; 14(02); 188–198. <http://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/1952>.
16. Timur, W.W., Andayani, T.M., Aribawa, R. Analisis efektifitas biaya kombinasi antihipertensi oral pasien hipertensi rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang periode 2007. *Jurnal Sains Medika*, 2012; 4(2):124 - 133. <http://id.portalgaruda.org/?ref=browse&mod=viewarticle&article=81472>.
17. Gunawan, Farmakologi dan Terapi, FK UI, Jakarta. 2014.
18. Bekki, H., Yamamoto, K., Sone, M., Homma, T., Nakata, M., Nohara, M., ... Yamagishi, S. Efficacy of combination therapy with telmisartan plus amlodipine in patients with poorly controlled hypertension. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2010; 3 (5), 342–346. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.5.13199>.
19. Lorensia, A., dan Doddy, D.Q. *Farmakoekonomi Edisi Kedua*. UBAYA, Surabaya. 2016.
20. Ilesanmi OS, Ige OK, Adebisi AO. The managed hypertensive: the costs of blood pressure control in a Nigerian town. *Pan Afr Med J*. 2012;12:96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23133696>.
21. Pr R, Hv A, Shivamurthy MC. Anti Hypertensive Prescribing Patterns and Cost Analysis for Primary Hypertension : A Retrospective Study. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(9):19–23. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9567.4890.