

EFEKTIVITAS-BIAYA PENGGUNAAN *ACE-INHIBITOR* vs *CALCIUM CHANNEL BLOCKER* PADA PASIEN HIPERTENSI DENGAN DIABETES MELITUS

Tri Murti Andayani

*Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada,
Jl. Sekip Utara, Yogyakarta*

ABSTRAK

Suatu terapi pengobatan yang tepat akan sangat menguntungkan bagi pasien, terutama bagi pasien yang harus mengkonsumsi obat dalam waktu lama, bahkan seumur hidupnya, seperti penyakit hipertensi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas-biaya penggunaan *ACE-inhibitor* (ACEI) dibandingkan dengan *calcium channel blocker* (CCB) pada pasien hipertensi rawat jalan. Penelitian yang bersangkutan merupakan suatu survei epidemiologik, data diambil secara prospektif untuk mengetahui efektivitas terapi hipertensi dengan ACEI. Pasien hipertensi rawat jalan di RS Dr. Sardjito Yogyakarta yang mendapatkan terapi dengan ACEI atau CCB, baik sebagai terapi awal maupun terapi tambahan atau pengganti, diobservasi selama 2 bulan. Observasi dilakukan pada kunjungan pertama, satu, dan dua bulan setelah diberikan terapi. Efektivitas ditentukan dengan mengukur perubahan tekanan darah setelah menggunakan ACE dan CCB. Parameter toleransi yang diukur adalah jumlah dan timbulnya efek obat yang tidak dikehendaki oleh pasien. Biaya yang diukur adalah biaya medik langsung, meliputi biaya obat (test dan medikasi yang dilakukan), biaya kunjungan, dan biaya perawatan terkait dengan hipertensi, termasuk biaya efek samping. Hasil penelitian menunjukkan pada pasien hipertensi tanpa penyulit, *calcium channel blocker* lebih *cost-effective*, sedangkan pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus, *ACE-inhibitor* lebih *cost-effective*.

Kata kunci: efektivitas-biaya, *ACE-inhibitor*, *calcium channel blocker*, hipertensi

ABSTRACT

Appropriate drug therapy is essential for patient with hypertension concern to its long duration of therapy. This research was aimed to evaluate cost effectivity of ACE-inhibitor compared to calcium channel blocker (CCB) usage at hypertension out patient. It was an epidemiologic survey, the data was taken prospectively to evaluate effectivity of ACEI as hypertension therapy. Hypertension out patients at RS Dr. Sardjito who taken ACEI or CCB therapy, on initial or adjuvant therapy, were observed for 2 month. Observation was conducted on first visit, one and two month after the given therapy. Effectivity was determined by measuring blood pressure changing after ACEI or CCB treatment. Measured tolerance parameters were count of the medicine and side effect occurrences. Measured costs were medication cost, visit fee, treatment cost related to hypertension, included side effect treatment cost. The result showed that calcium channel

blocker was more cost-effective to hypertension without underlying disease patient; meanwhile ACE-inhibitor was more cost-effective to hypertension with diabetes mellitus patient.

Key words: *cost-effective, ACE-inhibitor, calcium channel blocker, hypertension*

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu faktor utama risiko kematian karena gangguan kardiovaskuler yang mengakibatkan 20-50% dari seluruh kematian. Lebih dari 90% kasus hipertensi termasuk dalam kelompok hipertensi primer. Penyebab hipertensi ini multifaktor, terdiri dari faktor genetik dan lingkungan. Dari sekian banyak penderita hipertensi, hanya sekitar 48% yang melakukan *long life control* terhadap penyakit ini. Hal ini tergantung pada bermacam-macam faktor, antara lain pengertian dan kesediaan penderita untuk berobat, faktor-faktor sosio-ekonomik, dan sebagainya.

Prevalensi hipertensi di Indonesia yang ditentukan berdasarkan kriteria ambang hipertensi (*borderline hypertension*) yaitu tekanan darah dengan rentang antara 140/90 sampai dengan 159/94 mmHg, diperkirakan sebesar 4,8-18,8%. Angka ini lebih tinggi dari angka prevalensi yang

dilaporkan di Taipeh, yaitu sekitar 6,2% dan di Amerika Serikat, yaitu 10%-15%. Selain prevalensinya yang tinggi, angka kematian akibat hipertensi di masyarakat mengalami peningkatan yang pesat. Khususnya di negara berkembang, termasuk Indonesia, fasilitas pelayanan kesehatan yang tersedia belum mampu menjangkau seluruh wilayah secara efektif. Pelayanan pasif seperti itu paling tinggi hanya mampu menjangkau sekitar 50% dari penderita hipertensi yang ada di masyarakat, dan hanya sekitar 25% dari penderita yang terdeteksi tersebut mendapatkan pengobatan. Dari jumlah tersebut, hanya sekitar 12,5 yang berkesempatan mendapat pengobatan secara baik dan teratur.

Berdasarkan penelitian terdahulu diperkirakan bahwa pengobatan hipertensi yang tepat dan efisien bisa mengurangi biaya pengobatan sampai 25%. Namun penelitian terbaru di Amerika menunjukkan hanya kurang lebih 58% pasien yang didiagnosa

hipertensi yang mendapatkan terapi yang tepat.

Suatu terapi pengobatan yang baik dan benar akan sangat menguntungkan bagi pasien, baik dari segi kesehatan atau kesembuhan penyakit yang diderita, biaya yang harus dikeluarkan, dan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat tersebut terutama sekali bagi pasien yang harus mengkonsumsi obat dalam waktu lama, bahkan seumur hidupnya, seperti penyakit hipertensi. Oleh karena itu efisiensi dan efektivitas penggunaan obat dan biayanya merupakan faktor yang penting diperhatikan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas-biaya dan monitoring penggunaan *ACE-inhibitor* pada pasien hipertensi.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan

Bahan dan sumber data dalam penelitian ini diperoleh dari catatan medik untuk melihat hasil pemeriksaan yang dilakukan oleh klinisi, perincian biaya obat di bagian farmasi, dan kuitansi pasien dari bagian keuangan RSUP Dr. Sardjito dan RS PKU Muhammadiyah

Yogyakarta.

Alat

Alat penelitian yang digunakan adalah lembar pengumpul data.

Prosedur Penelitian

Penelitian yang bersangkutan merupakan suatu survei epidemiologik, data diambil secara prospektif untuk mengetahui fektivitas-biaya penggunaan *ACE-inhibitor* dibandingkan dengan *calcium channel blocker*.

Kriteria inklusi

- a). Pasien hipertensi rawat jalan yang berkunjung antara bulan Juli sampai September 2006.
- b). Mendapatkan *ACE-inhibitor* atau *calcium channel blocker* sebagai terapi awal, terapi tambahan, atau terapi pengganti

Kriteria eksklusi

Terdapat diagnosa lain yang merupakan penyulit dari hipertensi. Pasien hipertensi rawat jalan di RSUP Dr. Sardjito dan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang berkunjung pada bulan Juli sampai September 2006 dan mendapatkan terapi dengan *ACE-inhibitor* atau *calcium channel blocker* baik sebagai terapi awal maupun terapi tambahan atau pengganti, diobservasi selama dua bulan. Data yang

dikumpulkan meliputi demografi pasien, yaitu jenis kelamin, umur, tingkat hipertensi, dan antihipertensi yang diberikan selama masa observasi. Observasi dilakukan dua kali, yaitu pada kunjungan pertama dan satu bulan setelah diberikan terapi dengan *ACE-inhibitor* atau *calcium channel blocker*. Dosis obat yang diberikan oleh dokter didasarkan pada kebutuhan terapi masing-masing pasien. Efektivitas ditentukan dengan mengukur perubahan tekanan darah pada kunjungan pertama dan kedua. Parameter toleransi yang diukur adalah jumlah dan timbulnya efek obat yang tidak dikehendaki.

Penelitian ini dilakukan dengan sudut pandang rumah sakit, sehingga biaya yang diukur adalah biaya medik langsung (*direct medical cost*), meliputi biaya obat (test dan medikasi yang dilakukan), biaya kunjungan, dan biaya perawatan terkait dengan hipertensi, termasuk biaya efek samping. Biaya non-medik langsung (*direct non-medical cost*), seperti biaya transportasi ke rumah sakit dan biaya tidak langsung (*indirect-cost*) tidak dihitung.

Analisis data

Analisis data dilakukan dengan sudut pandang rumah sakit meliputi:

1. Demografi pasien meliputi persentase jenis kelamin, umur, dan diagnosa pasien.
2. Efektivitas diukur dengan menghitung perubahan tekanan darah rata-rata setelah satu bulan menggunakan *ACE-inhibitor* atau *calcium channel blocker*.
3. Komponen dan besar biaya medik langsung dihitung, meliputi biaya antihipertensi, biaya kunjungan atau periksa, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya lain (biaya penyiapan obat).
4. Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan membandingkan besar biaya medik langsung rata-rata per bulan terhadap penurunan tekanan darah. Perhitungan dilakukan dengan membandingkan rata-rata biaya medik langsung dengan efektivitas terapi (*Average Cost-Effectiveness Ratio/ACER*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran subyek penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah kasus hipertensi pada wanita (64,3%) lebih besar dari pada pria (35,7%). Timbulnya hipertensi lebih

disebabkan karena faktor lingkungan dan pola hidup, bukan karena faktor jenis kelamin.

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh data pasien hipertensi dewasa (36 sampai 60 tahun) sebesar 46,4% dan usia lanjut 53,6% dapat dilihat pada Gambar 1. Prevalensi kenaikan tekanan darah meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan hipertensi lebih sering terjadi pada pasien lanjut usia. Pada usia di bawah 55 tahun, prevalensi terjadinya hipertensi pada pria lebih tinggi daripada wanita. Namun pada usia 55 sampai 74 tahun prevalensi terjadinya hipertensi pada wanita sedikit meningkat dan lebih tinggi dari pada pria. Prevalensi pada wanita meningkat tajam setelah wanita berusia 75 tahun (Saseen dan Carter, 2005).

Analisis efektivitas-biaya

Pada penelitian ini dilakukan evaluasi efektivitas-biaya dengan sudut pandang rumah sakit, dimana keluaran yang diukur adalah besarnya penurunan tekanan darah pada saat pasien

mendapatkan *ACE-inhibitor* atau *calcium channel blocker* untuk pertama kali atau sebagai tambahan atau pengganti antihipertensi yang digunakan pasien dan skor kualitas hidup yang diperoleh dari kuesioner Euroqol-5D.

Hasil penelitian menunjukkan dari seluruh sampel yang digunakan dalam penelitian, 56 pasien tidak diikuti oleh penyakit penyerta dan sebesar 14 pasien dengan diabetes. Untuk mengetahui efektivitas-biaya *ACE-inhibitor*, dikelompokkan berdasarkan penyakit penyerta yang merupakan penyulit dari hipertensi.

1. Hipertensi

Untuk mencapai *outcome* terapi yang optimal, maka diperlukan kerjasama yang baik antara dokter dan pasien. Pasien harus ikut berperan dalam menentukan terapi yang diberikan agar dicapai tekanan darah target. Biaya pengobatan merupakan salah satu penghalang yang bisa mempengaruhi tercapainya tekanan darah target dari pasien.

Tabel 1. Biaya terapi rata-rata pada pasien hipertensi rawat jalan

Komponen Biaya	<i>ACE-inhibitor</i> (Rupiah ± SD)	<i>Calcium Channel</i> <i>Blocker</i> (Rupiah ± SD)
Biaya antihipertensi	67.700 ± 64.140	71.360 ± 128.260
Biaya penyakit penyerta	83.760 ± 46.845	118.500 ± 0
Biaya pemeriksaan lab.	103.890 ± 53.920	60.300 ± 32.030
Biaya periksa	21.975 ± 9.460	20.630 ± 9.680
Biaya lain	1.400 ± 100	1.420 ± 100
Total Biaya	278.725	272.210

Pengobatan dengan antihipertensi memerlukan waktu yang lama, sehingga faktor biaya perlu dipertimbangkan dalam menentukan obatnya.

a. Biaya terapi

Biaya terapi rata-rata pada pasien hipertensi tanpa komplikasi rawat jalan yang menggunakan *ACE-inhibitor* dan CCB dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1, dapat dilihat bahwa pada kelompok pasien dengan *ACE-inhibitor*, biaya terbesar adalah biaya untuk pemeriksaan laboratorium sebesar Rp 103.890,00 (37,3%). JNC merekomendasikan pasien hipertensi untuk uji laboratorium secara rutin sebelum memberikan obat antihipertensi meliputi elektrokardiogram, urinalisis, kadar hematokrit dan glukosa darah, kadar kalium, kreatinin dan kalsium, dan profil lipid (HDL, LDL, trigliserida, dan kolesterol). Pada kelompok pasien

yang menggunakan CCB, biaya terbesar untuk mengatasi penyakit penyerta, yaitu sebesar Rp 118.500,00 (43,5% dari biaya total). Yang dimaksud biaya penyakit penyerta disini meliputi biaya obat yang digunakan untuk mengatasi penyakit atau gejala yang menyertai pasien, antara lain untuk mengontrol kadar lipid pasien. Biaya antihipertensi untuk kelompok pasien dengan *ACE-inhibitor* sebesar Rp 67.700,00 (24,3% dari biaya total) dan dengan CCB sebesar Rp 71.360,00 (26,2% dari total biaya). Penelitian yang dilakukan Linjer menunjukkan pada pasien hipertensi usia lanjut, biaya total untuk penatalaksanaan hipertensi dengan diuretika, *beta blocker* atau CCB, lebih rendah dibandingkan dengan *ACE-inhibitor* selama tahun pertama terapi (Linjer *et al.*, 2005).

Tabel 2. Perubahan tekanan darah pasien setelah pemberian antihipertensi

Kelompok Antihipertensi	Penurunan TDS	Penurunan TDD
<i>ACE-inhibitor</i>	3,29	-1,44
<i>Calcium channel blocker</i>	5,36	2,86

Keterangan:

TDS = tekanan darah sistolik, TDD = tekanan darah diastolik

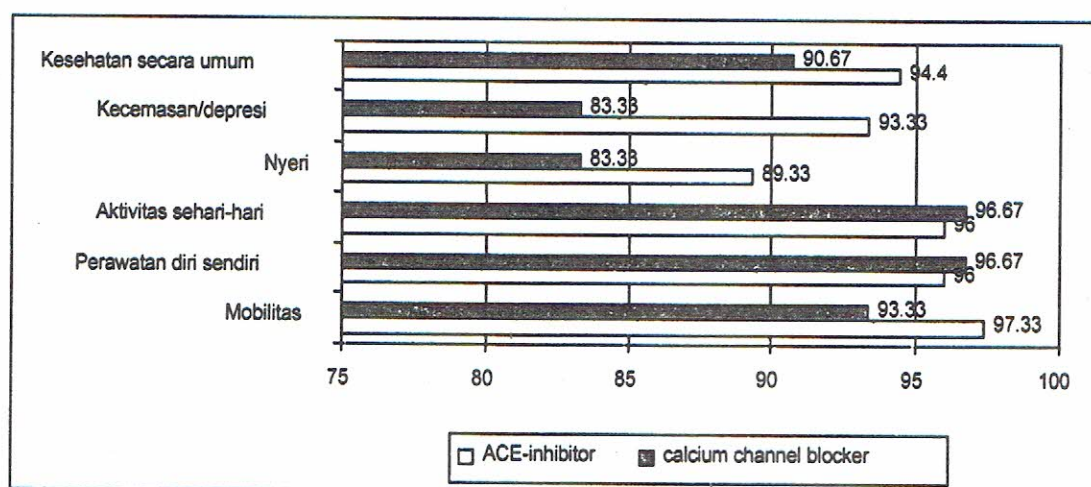
b. Efektivitas

Efektivitas penggunaan *ACE-inhibitor* dibandingkan dengan CCB diukur dari perubahan tekanan darah sebelum menggunakan dan sesudah menggunakan kedua macam obat tersebut, baik digunakan pertama kali, sebagai tambahan maupun sebagai pengganti dan dilihat berdasarkan skore kualitas hidup pasien setelah menggunakan kedua macam obat tersebut selama satu bulan. Besar perubahan tekanan dapat dilihat pada Tabel 2.

Dari Tabel 2 tersebut terlihat bahwa penggunaan *ACE-inhibitor* dapat menurunkan tekanan darah sistolik rata-rata sebesar 3,29 mmHg, tetapi meningkatkan tekanan darah diastolik rata-rata sebesar 1,44 mmHg. Sedangkan CCB dapat menurunkan baik tekanan darah sistolik maupun diastolik, masing-masing sebesar 5,36 mmHg dan 2,86 mmHg.

Efektivitas terapi hipertensi tidak

hanya tergantung pada obat yang dapat mencegah atau meminimalkan efek samping dari terapi, tetapi juga terapi yang dapat memberikan pengaruh positif pada kualitas hidup. Pada analisis efektivitas-biaya ini, pengukuran kualitas hidup dapat digunakan sebagai indikator tidak tergantung (*independent indicators*) untuk mengukur *outcome* terapi. Kualitas hidup pasien diukur dengan menggunakan alat generik euroqol-5D yang terdiri dari lima domain, yaitu mobilitas, perawatan diri sendiri, aktivitas sehari-hari, nyeri, dan kecemasan atau depresi. Skala yang digunakan untuk mengukur masing-masing domain adalah tidak ada masalah, beberapa masalah dan sangat bermasalah. Nilai akhir dari skala tersebut adalah keadaan kesehatan penuh sampai dengan keadaan kesehatan yang terburuk dengan nilai masing-masing 100 sampai dengan nol (Kind, 1996). Hasil pengukuran kualitas hidup pasien bisa dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kualitas hidup pasien hipertensi berdasarkan nilai skor euroqol-5D

Gambar 1 menunjukkan skor kualitas hidup secara umum pada pasien dengan *ACE-inhibitor* dan CCB masing-masing sebesar 94,4 dan 90,67. Pada domain kualitas hidup mobilitas, nyeri, dan kecemasan atau depresi, pasien dengan *ACE-inhibitor* menunjukkan nilai kualitas hidup yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan CCB. Sedangkan pada domain perawatan diri sendiri dan aktivitas sehari-hari memberikan nilai yang sebaliknya. Metelitsa *et al.* (1995) melaporkan captopril suatu antihipertensi golongan ACE-inhibitor merupakan antihipertensi dengan efektivitas dan keamanan yang lebih tinggi dibandingkan nifedipin (golongan CCB), propranolol (golongan *beta blocker*), dan *hydrochlorothiazide* (Metelitsa *et al.*, 1995).

c. Efektivitas biaya

Efektivitas biaya dihitung dengan membandingkan biaya medik langsung rata-rata dan efektivitas dari ACE-inhibitor dan CCB (*Average Cost-Effectiveness Ratio/ACER*). Hasil perhitungan ACER bisa dilihat pada Tabel 3. Terlihat bahwa *calcium channel blocker* lebih *cost-effective* dibandingkan dengan ACE-inhibitor pada pasien hipertensi tanpa komplikasi. Hal ini bisa dilihat dari nilai ACER baik dalam menurunkan tekanan darah sistolik maupun diastolik. Berdasarkan nilai skor kualitas hidup, pada kedua kelompok pasien memberikan nilai yang hampir sama.

Tabel 3. Efektivitas-biaya penggunaan *ACE-inhibitor* dibandingkan dengan *calcium channel blocker* pada pasien hipertensi

Kelompok	Biaya (Rp)	Efektivitas			ACER		
		TDS (mmHg)	TDD (mmHg)	QOL	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)	QOL
antihipertensi					84.720,9		
ACEI	278.232	3,29	- 1,44	0,94	7	193.563,89	2.952,67
CCB	272.210	5,36	2,86	0,91	5	95.178,32	3.004,52

Keterangan:

TDS = penurunan tekanan darah sistolik, TDD = penurunan tekanan darah diastolik

Tabel 4. Biaya terapi rata-rata pada pasien hipertensi rawat jalan

Komponen Biaya	<i>ACE-inhibitor</i> (Rupiah ± SD)	<i>Calcium Channel Blocker</i> (Rupiah ± SD)
Biaya antihipertensi	50.510 ± 38.280	41.940 ± 64.050
Biaya penyakit penyerta	135.970 ± 68.330	74.400 ± 129.660
Biaya pemeriksaan lab.	60.525 ± 45.430	92.125 ± 32.240
Biaya periksa	22.750 ± 9.750	13.500 ± 0
Biaya lain	1.490 ± 270	1.500 ± 0
Total Biaya	271.245	226.465

2. Hipertensi dan diabetes melitus

Hipertensi banyak terjadi pada pasien dengan diabetes daripada pasien non diabetes. Hipertensi merupakan komorbiditas umum pada diabetes, mempengaruhi sebagian besar pasien dengan diabetes. Sekitar 73% orang dewasa dengan diabetes mempunyai tekanan darah $\geq 130/80$

mmHg atau telah menggunakan antihipertensi (ADA, 2005).

a. Biaya terapi

Biaya total rata-rata pada pasien dengan *ACE-inhibitor* lebih besar dibandingkan dengan CCB. Pada pasien dengan *ACE-inhibitor*, biaya terbesar adalah biaya untuk mengatasi penyakit penyerta, yaitu

sebesar 50,1% dari biaya total, sedangkan pada pasien dengan CCB biaya terbesar adalah biaya untuk pemeriksaan laboratorium. Pada kedua kelompok pasien, biaya untuk antihipertensi masing-masing sebesar Rp.50.510 dan Rp.41.940 untuk kelompok *ACE-inhibitor* dan CCB.

b. Efektivitas

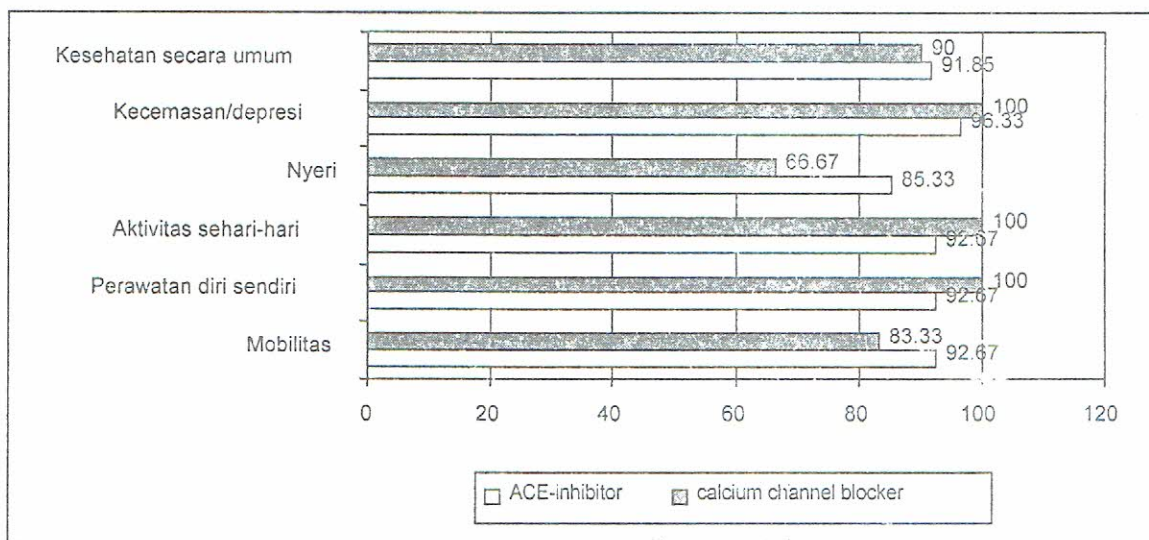
Efektivitas *ACE-inhibitor* menunjukkan nilai yang lebih besar dibandingkan dengan CCB, baik dalam menurunkan tekanan darah sistolik maupun diastolik dapat dilihat pada Tabel 5. Gambar 2 menunjukkan nilai kualitas hidup pasien hipertensi dengan diabetes melitus.

Tabel 5. Perubahan tekanan darah pasien setelah pemberian antihipertensi

Kelompok Antihipertensi	Penurunan TDS	Penurunan TDD
<i>ACE-inhibitor</i>	6,00	3,00
<i>Calcium channel blocker</i>	2,50	2,50

Keterangan:

TDS = tekanan darah sistolik, TDD = tekanan darah diastolik



Gambar 2. Kualitas hidup pasien berdasarkan nilai skor euroqol-5d

Tabel 6. Efektivitas-biaya Penggunaan *ACE-inhibitor* Dibandingkan Dengan *Calcium channel blocker*

Kelompok	Biaya	Efektivitas			ACER		
		TDS (mmHg)	TDD (mmHg)	QOL	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)	QOL
antihipertensi ACEI	(Rp) 271.245	6,00	3,00	0,92	45.207,50	90.415,00	2.953,13
CCB	226.465	2,50	2,50	0,9	90.586,00	90.586,00	2.516,28

Keterangan:

TDS = penurunan tekanan darah sistolik, TDD = penurunan tekanan darah diastolik

Pasien dengan *ACE-inhibitor* (91,85) menunjukkan nilai kualitas hidup secara umum yang lebih besar dibandingkan pasien dengan CCB (90). Berdasarkan nilai pada domain yang diukur, kualitas hidup terkait dengan masalah nyeri dan mobilitas pada pasien dengan *ACE-inhibitor* menunjukkan nilai yang lebih tinggi, sedangkan pada domain masalah perawatan diri sendiri, aktivitas sehari-hari, dan kecemasan atau depresi, nilainya lebih tinggi pada pasien dengan CCB.

c. Efektivitas biaya

Berdasarkan Tabel 6 terlihat bahwa *ACE-inhibitor* lebih *cost-effective* dibandingkan CCB pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus. Hal ini ditunjukkan pada nilai ACER, baik tekanan darah sistolik maupun tekanan darah diastolik menunjukkan nilai yang lebih rendah, yaitu masing-masing $45.207,50 < 90.586,00$ dan $90.415,00 <$

$90.586,00$. Nilai kualitas hidup secara umum pada pasien dengan *ACE-inhibitor* (0,92) lebih besar dibandingkan pada pasien dengan CCB. Golan melaporkan bahwa terapi *ACE-inhibitor* pada seluruh pasien diabetes melitus adalah *cost-effective*, kecuali pada pasien yang mengalami efek samping (Golan *et al.*, 2000)

KESIMPULAN

Pada pasien hipertensi tanpa penyulit, *calcium channel blocker* lebih *cost-effective*, sedangkan pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus, *ACE-inhibitor* lebih *cost-effective*.

DAFTAR PUSTAKA

- Golan, L., J.D. Birkmeyer, H.G. Welch. 1999. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Intern Med.* 131: 660-7.

- Kind, P. 1996. The EuroQol Instrument: An Index of Health-Related Quality of Life, in *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. 2nd Ed. Lippincot-Raven, Philadelphia. P. 191-201.
- Linjer, E., T. Hedner, B. Jonsson, T. Ekbom, L.H. Lindholm, B. Dahlof, U. de Faire, Schersten, B. 2005. Cost-analysis of Different Pharmacological Treatment Strategies in Elderly Hypertensives. *Blood Press*. 14(2): 107-13.
- Metelitsa, V.I., S.G. Duda, T.P. Ostrovskaia, N.P. Filatova, G.F. Mukhamedzhanova, V.A. Vygodin, J.Siegrist, M. Broer. 1995. The effect of long-term monotherapy with preparation from the 4 basic group of antihypertensive agents on the quality of life in patients with mild and moderate arterial hypertension. *Pub Med*. 67(9): 45-50.
- Saseen, J.J., B.L. Carter. 2001. Essential Hypertension in Koda, M.A., Kimble, L.Y Young. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 7th Ed. Lippincott William & Wilkin, Baltimore, US