

**PENGGUNAAN ACE INHIBITOR PADA
TERAPI HIPERTENSI DI DEPARTEMEN
 PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT
 UMUM PUSAT DR. MOHAMMAD
 HOESIN PADA PERIODE
 1 JULI 2008 SAMPAI
 30 JUNI 2009**

Skripsi

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
 Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Oleh:

**Veronica Yoseva
NIM. 04961001094**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2010**

616.132 07
VEN
P
C-160706
2010

**PENGGUNAAN ACE INHIBITOR PADA
TERAPI HIPERTENSI DI DEPARTEMEN
 PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT
 UMUM PUSAT DR. MOHAMMAD
 HOESIN PADA PERIODE
 1 JULI 2008 SAMPAI
 30 JUNI 2009**



Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Veronica Yoseva
NIM. 04061001094

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2010**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGGUNAAN ACE INHIBITOR PADA TERAPI HIPERTENSI DI DEPARTEMEN PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. MOHAMMAD HOESIN PADA PERIODE 1 JULI 2008 SAMPAI 30 JUNI 2009

Oleh:
VERONICA YOSEVA
04061001094

SKRIPSI

Untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.
Telah diuji oleh tim penguji dan disetujui oleh pembimbing.

Palembang, 19, Februari, 2010

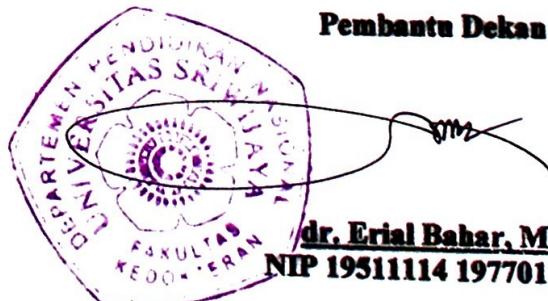
Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19660929 199601 1 001

dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 19600915 198903 1 005

Pembantu Dekan I



dr. Erial Bahar, M.Sc
NIP 19511114 197701 1 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau doktor*~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Februari 2010
Yang membuat pernyataan



(Veronica Yoseva)
NIM. 04061001094

* Coret yang tidak perlu

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

- ⦿ Tuhanmu tercinta. Terima kasih atas segala karunia yang telah Engkau berikan selama ini.
- ⦿ Mama dan papa tercinta. Terima kasih atas segala kasih sayang dan *support* yang telah kalian berikan selama ini.
- ⦿ Adik-adikku tersayang (Eko, Maria, Rico, Cing-cing, Benny dan Intan).
- ⦿ Seluruh keluarga besar ku.
- ⦿ Oppa yang selama ini telah menjadi teladan bagiku.
- ⦿ Teman-teman PEDOM.
- ⦿ Teman-teman PDU angkatan 2006.
- ⦿ Teman-teman SD, SMP, dan SMA.

Thanks all.....

Gemoga semua baik adanya.

Gemoga semua bahagia adanya.

☺ *Veronica Yoseva* ☺

ABSTRAK

Penggunaan *ACE Inhibitor* pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin

Hipertensi didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Hipertensi adalah faktor risiko utama bagi infark miokard, stroke, gagal jantung, dan gagal ginjal. Berbagai pola terapi dapat diaplikasikan untuk mengontrol tekanan darah pasien hipertensi untuk mencegah komplikasi yang ditimbulkan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola penggunaan *ACE Inhibitor* pada terapi hipertensi. Telah dilakukan survei pada bulan Desember 2009 dengan menggunakan data sekunder. Penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Populasi penelitian adalah data rekam medik pasien rawat inap yang didiagnosis hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSMH Palembang pada periode 1 Juli 2008 sampai 30 Juni 2009. Didapatkan bahwa ada 274 pasien hipertensi. Dari 274 orang tersebut, 131 orang diantaranya mendapatkan terapi obat *ACE Inhibitor*. Sebanyak 85 orang (64,89%) perempuan dan 46 orang (35,11%) laki-laki. Pasien hipertensi yang paling banyak berusia antara 51-60 tahun (28,24%). Sebanyak 61 orang (46,56%) pasien hipertensi tingkat 1 dan 70 orang (53,44%) pasien hipertensi tingkat 2. Jenis *ACE Inhibitor* yang paling sering digunakan, antara lain kaptopril (Obat generik) dosis 25 mg 3 kali sehari, lisinopril (Noperten[®]) dosis 5 mg 1 kali sehari, ramipril (Cardace[®]) dosis 2,5 mg 1 kali sehari, dan imidapril HCl (Tanapress[®]) dosis 5 mg 1 kali sehari. Kaptopril, lisinopril, dan ramipril paling banyak digunakan selama 2-6 hari. Imidapril HCl digunakan selama 8 hari. Kombinasi obat yang paling sering adalah kombinasi *ACE Inhibitor* dengan diuretika (10,85%) dan *ACE Inhibitor* dengan Vitamin B₁B₆B₁₂ (13,63%). Interaksi *ACE Inhibitor* dengan obat lain yang bersifat antagonis sejumlah 12,01%. Interaksi *ACE Inhibitor* yang bersifat potensiasi sejumlah 25,16%. Interaksi *ACE Inhibitor* yang bersifat sinergis sejumlah 27,48%, yaitu penggunaannya bersama *Angiotensin II Receptor Blocker*, CCB, Centrally Acting Agent, Vitamin B₁B₆B₁₂, dan ISDN. Walaupun penggunaan *ACE Inhibitor* secara kaidah farmakologi sudah sesuai dalam hal dosis dan frekuensi yang lazim digunakan, interaksi yang bersifat antagonis masih cukup banyak (12,01%).

Kata kunci: *ACE Inhibitor, pola penggunaan, hipertensi*

ABSTRACT

The Utilization of *ACE Inhibitors* in Hypertension Therapy at The Department of Internal Medicine of Dr. Mohammad Hoesin General Hospital

Hypertension is defined as systolic pressure ≥ 140 mmHg or diastolic pressure ≥ 90 mmHg. Hypertension is a major risk factor for myocardial infarction, stroke, heart failure, and renal failure. Various type of treatment can be applied to control blood pressure in hypertension patients to prevent complications so that it may increase the quality of life of the patients. The aim of this study is to know the pattern of utilization of *ACE Inhibitors* in hypertension therapy. Survey has been done in Desember 2009 by using secondary data at The Medical Record Installation of Dr. Mohammad Hoesin General Hospital. The population are medical records from hospitalization hypertension patients at The Department of Internal Medicine from July 1th, 2008 until June 30th, 2009. There were 274 hypertension patients, 131 out of them were using *ACE Inhibitors*. Results show that 85 people (64,89%) were women and 46 people (35,11%) were men. Most of hypertension patients aged 51-60 years (28,24%). Stage 1 hypertension patients were 61 people (46,56%). Stage 2 hypertension patients were 70 people (53,44%). Type of *ACE Inhibitor* mainly used were captopril (Generic drug) given in 25 mg dose three times daily, lisinopril (Noperten[®]) given in 5 mg dose once daily, ramipril (Cardace[®]) given in 2,5 mg dose once daily, and imidapril HCl (Tanapress[®]) given in 5 mg dose once daily. Captopril, lisinopril, and ramipril were most frequently used for 2-6 days. Imidapril HCl was used for 8 days. The combination of drugs mainly used were *ACE Inhibitors* with diuretic (10,85%) and *ACE Inhibitors* with Vitamin B₁B₆B₁₂ (13,63%). Antagonistic interactions of *ACE Inhibitors* with another drugs were 12,01%. Potential interactions of *ACE Inhibitors* with another drugs were 25,16%. There were 27,48% synergitic interactions between *ACE Inhibitors* and *Angiotensin II Receptor Blocker*, CCB, *Centrally Acting Agent*, Vitamin B₁B₆B₁₂, and ISDN. Although the utilization of *ACE Inhibitors* has been appropriate in dosage and frequency according to pharmacological principles, there were many antagonistic interactions between *ACE Inhibitors* and another drugs (12,01%).

Key words: *ACE Inhibitors, the pattern of utilization, hypertension*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penyusun sampaikan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan berkat-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi yang berjudul “Penggunaan ACE Inhibitor pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam Rumah Sakit Pusat Dr. Mohammad Hoesin pada Periode 1 Juli 2008 sampai 30 Juni 2009” disusun untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Penyusun menyampaikan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini. Ucapan terima kasih penyusun sampaikan kepada segenap dosen Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya atas bekal ilmu dan pengetahuan yang telah diberikan sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi ini. Ucapan terima kasih secara khusus juga penyusun sampaikan kepada **Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed** selaku Dosen Pembimbing Substansi dan **dr. Theodorus, M.Med.Sc** selaku Dosen Pembimbing Metodologi atas waktu, bimbingan, dan masukan yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

Penyusun juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada rekan mahasiswa, staf Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Terima kasih atas seluruh bantuan dan dukungan yang telah diberikan selama ini.

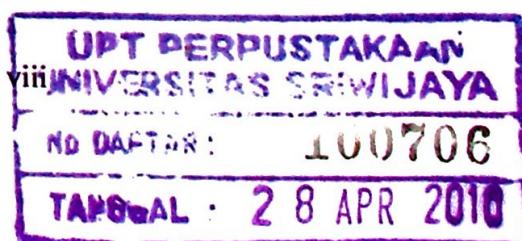
Penyusun menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penyusun mengharapkan kritik dan saran dari pembaca demi perbaikan dan penyempurnaan skripsi ini di masa yang akan datang.

Palembang, Februari 2010

Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	iv
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR ISTILAH.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Hipertensi.....	5
1. Definisi.....	5
2. Klasifikasi.....	5
3. Faktor Risiko Timbulnya Hipertensi.....	6
4. Manifestasi Klinis.....	7
5. Patofisiologi.....	7
6. Diagnosis.....	8
7. Komplikasi.....	9
8. Penatalaksanaan Hipertensi.....	9
B. Obat Antihipertensi Golongan <i>ACE Inhibitor</i>	14
1. Definisi Obat <i>ACE Inhibitor</i>	14
2. Mekanisme Kerja <i>ACE Inhibitor</i>	14
3. Jenis-jenis <i>ACE Inhibitor</i>	15
4. Kontraindikasi <i>ACE Inhibitor</i>	22
5. Efek Samping Obat <i>ACE Inhibitor</i>	22
6. Interaksi Obat <i>ACE Inhibitor</i>	23
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian.....	24
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	24
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	24
D. Cara Pengumpulan Data.....	25
E. Variabel Penelitian.....	25



F. Definisi Operasional.....	25
G. Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Karakteristik Umum Pasien Hipertensi.....	27
B. Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi Golongan <i>ACE Inhibitor</i>	30
C. Dosis Penggunaan Obat Antihipertensi Golongan <i>ACE Inhibitor</i>	31
D. Frekuensi Penggunaan Obat Antihipertensi Golongan <i>ACE Inhibitor</i>	34
E. Lama Penggunaan Obat Antihipertensi Golongan <i>ACE Inhibitor</i>	38
F. Penggunaan Obat Kombinasi.....	39
G. Interaksi Obat Antihipertensi Golongan <i>ACE Inhibitor</i> dengan Obat Lain.....	42
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan.....	46
B. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	51
HALAMAN BIODATA	53

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Tekanan Darah untuk Dewasa Usia 18 tahun atau lebih.....	6
2. Distribusi Pasien Hipertensi Pengguna <i>ACE Inhibitor</i> Berdasarkan Umur di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin...	28
3. Distribusi Pasien Hipertensi Pengguna <i>ACE Inhibitor</i> Berdasarkan Derajat Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	29
4. Dosis Penggunaan Kaptopril pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	31
5. Dosis Penggunaan Lisinopril (Noperten®) pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	32
6. Dosis Penggunaan Ramipril (Cardace®) pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	33
7. Dosis Penggunaan Imidapril HCl (Tanapress®) pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	33
8. Distribusi Frekuensi Penggunaan Kaptopril pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	35
9. Distribusi Frekuensi Penggunaan Lisinopril (Noperten®) pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	36
10. Distribusi Frekuensi Penggunaan Ramipril (Cardace®) pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	37
11. Distribusi Frekuensi Penggunaan Imidapril HCl (Tanapress®) pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	38
12. Distribusi Lama Penggunaan <i>ACE Inhibitor</i> pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	39
13. Penggunaan <i>ACE Inhibitor</i> dengan Obat Lain beserta Interaksinya.....	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme Terjadinya Hipertensi.....	8
2. Algoritma Pengobatan Hipertensi.....	13
3. Tempat Kerja <i>ACE Inhibitor</i>	14
4. Distribusi Pasien Hipertensi Pengguna <i>ACE Inhibitor</i> Berdasarkan Jenis Kelamin di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	27
5. Distribusi Penggunaan <i>ACE Inhibitor</i> pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin.....	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat izin pengambilan data penelitian.....	51
2. Surat keterangan selesai penelitian.....	52

DAFTAR ISTILAH

- Stroke : setiap gangguan neurologik mendadak yang terjadi akibat terhentinya aliran darah melalui sistem suplai arteri otak.
- Angiotensin Converting Enzyme*: enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II.
- Angiotensin I : dekapeptida yang dipecah dari angiotensinogen oleh renin, mempunyai beberapa aktivitas biologik terutama berperan sebagai prekursor bagi angiotensin II.
- Angiotensin II : suatu hormon oktapeptida yang dibentuk oleh kerja *Angiotensin Converting Enzyme* (peptidyl-dipeptidase A) pada angiotensin I, terutama pada paru, tetapi juga pada tempat lain, termasuk dinding pembuluh darah, uterus, dan otak.
- Feokromositoma: tumor medular adrenal/tumor rantai simpatis (paraganglioma) yang melepaskan katekolamin dalam jumlah besar (epinefrin, norepinefrin, dan dopamin).
- Penyakit Cushing: sindrom Cushing, hiperadrenokortikisme yang merupakan sekresi hormon adrenokortikotropik hipofisis anterior yang berlebihan, dengan atau tanpa adenoma hipofisis.
- Aldosteronisme primer: keadaan yang terjadi akibat sekresi berlebihan aldosteron oleh suatu adenoma korteks adrenal, yang secara khas ditandai dengan hipokalemia, alkalosis, kelemahan otot, poliuria, polidipsia, hipertensi.
- Sleep Apnea* : masa-masa sebentar penghentian pernapasan selama tidur.
- Retinopathy* : retinitis (radang retina); retinosis (istilah umum untuk keadaan degeneratif, non-peradangan pada retina).
- Kalikrein : setiap anggota kelompok proteinase serin yang memecah kininogen menjadi kinin (bradikinin).
- Angiotensinogen : serum α_2 globulin yang disekresi di dalam hati dan dihasilkan di dalam banyak organ, dipecah oleh renin untuk menghasilkan angiotensin I.

Bradikinin : suatu neuropeptida yang dihasilkan melalui aktivasi sistem kinin pada berbagai kondisi radang. Merupakan vasodilator yang poten juga meningkatkan permeabilitas vascular, merangsang reseptor nyeri, dan menyebabkan kontraksi berbagai otot polos ekstravaskular.

Bilateral Renal Artery Stenosis: penyempitan arteri renalis kanan dan kiri.

Diabetic Nephropathy: penyakit ginjal yang kerap menyertai stadium lanjut penyakit Diabetes mellitus.

Nephrotoxic : bersifat toksik atau destruktif terhadap sel-sel ginjal.

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
BB	: <i>Beta Blocker</i>
CCB	: <i>Calcium Channel Blocker</i>
ARB	: <i>Angiotensin II Receptor Blocker</i>
JNC	: <i>Joint National Committee</i>
BP	: <i>Blood Pressure</i>
CO	: <i>Cardiac Output</i>
PVR	: <i>Peripheral Vascular Resistance</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
DASH	: <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
TDS	: Tekanan Darah Sistolik
TDD	: Tekanan Darah Diastolik
SSP	: Sistem Saraf Pusat
RAS	: <i>Renin Angiotensin System</i>
GI	: Gastrointestinal
PP	: Protein Pengikatan
ASI	: Air Susu Ibu
NSAIDs	: <i>Non Steroid Anti Inflammatory Drugs</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan sistolik lebih besar atau sama dengan 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih besar atau sama dengan 90 mmHg^{1,2}. Hipertensi akan terjadi apabila ada perubahan pada persamaan tekanan darah karena adanya perubahan salah satu faktor yaitu resistensi pembuluh darah perifer maupun curah jantung^{3,4}. Perjalanan penyakit hipertensi sangat perlahan. Penderita hipertensi mungkin tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun. Masa laten ini menyelubungi perkembangan penyakit sampai terjadi kerusakan organ yang bermakna. Hipertensi dapat menyebabkan komplikasi hipertrofi ventrikel kiri, infark miokardium, gagal jantung, penyakit jantung koroner, stroke (penyebab kematian akibat hipertensi sekitar 33,33%), gagal ginjal (penyebab kematian akibat hipertensi sekitar 10-15%), perdarahan retina dan kematian dalam waktu beberapa bulan apabila tidak diobati secara adekuat^{3,5}.

Hipertensi merupakan penyakit yang paling sering ditemui hampir di setiap negara. Sekitar 1 milyar penduduk di dunia menderita hipertensi pada saat ini. Sekitar seperempat jumlah penduduk dewasa (kira-kira 50 juta penduduk) di Amerika Serikat menderita hipertensi⁶. Prevalensi di Vietnam dan Singapura pada tahun 2004 mencapai 34,5% dan 24,9%. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, prevalensi hipertensi di Indonesia mencapai 31,7% dari populasi pada usia 18 tahun ke atas dan sebesar 60% penderita hipertensi berakhir pada stroke dan prevalensi hipertensi di Sumatera Selatan mencapai 31,5%⁷. Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004 melaporkan bahwa hipertensi pada pria 12,2% dan wanita 15,5%⁸.

Tujuan utama pengobatan hipertensi essensial adalah untuk mencapai tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg dan mengendalikan setiap faktor risiko kardiovaskular melalui perubahan gaya hidup^{2,6}. Ada berbagai macam obat yang dapat digunakan untuk menurunkan tekanan darah, antara lain jenis obat diuretika,

Beta Blocker (BB), Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE Inhibitor), Angiotensin II Receptor Blocker (ARB), Calcium Channel Blocker (CCB), Alpha Blocker, Centrally Acting Agent, dan Vasodilator^{3,5,9}.

Diuretika dapat menyebabkan efek samping hipokalemia. Penggunaan *Beta Blocker* kontraindikasi pada pasien hipertensi yang juga mengidap asma bronkial⁵. *Alpha Blocker* bekerja dengan memblok reseptor α_1 . Namun, obat ini sudah jarang digunakan karena memiliki *first dose syndrome*^{3,10}. Penghentian klonidin (*Centrally Acting Agent*) setelah penggunaan yang lama, terutama dengan dosis tinggi, dapat menyebabkan krisis hipertensi yang sangat berbahaya bagi penderita³. Metildopa (*Centrally Acting Agent*) dapat menyebabkan sedasi yang hebat, terutama saat permulaan pengobatan³.

ACE Inhibitor menghambat ACE yang menghidrolisis angiotensin I (AT I) menjadi angiotensin II (AT II) dan menginaktifkan bradikinin^{3,10}. Selain digunakan untuk mengobati hipertensi dan gagal jantung, *ACE Inhibitor* ternyata mempunyai efek yang dapat mencegah terjadinya disfungsi endotel. *ACE Inhibitor* juga dinyatakan memiliki efek kardioprotektif yang signifikan dan memainkan peran penting dalam blokade rantai kelanjutan penyakit kardiovaskular. *ACE Inhibitor* mempunyai efek mengurangi hipertrofi ventrikel kiri yang terbaik dibandingkan dengan golongan antihipertensi lain, yaitu sebesar 2,3 g/mmhg, dibandingkan dengan penurunan sebesar 0,9 g/mmHg pada penggunaan *Beta Blocker*, 1,4 g/mmHg pada penggunaan antagonis kalsium dan sebesar 1,1 g/mmHg pada penggunaan diuretika. Pengurangan hipertrofi ventrikel kiri merupakan manfaat tambahan karena mengurangi risiko kardiovaskular¹¹.

Sampai saat ini, masih belum banyak data yang melaporkan penggunaan obat ini pada pasien hipertensi. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui penggunaan *ACE Inhibitor* untuk pengobatan pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode 1 Juli 2008 hingga 30 Juni 2009?
2. Bagaimana distribusi penggunaan obat *ACE Inhibitor* pada pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode 1 Juli 2008 hingga 30 Juni 2009?
3. Berapa dosis penggunaan obat *ACE Inhibitor* pada pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode 1 Juli 2008 hingga 30 Juni 2009?
4. Berapa frekuensi penggunaan obat *ACE Inhibitor* pada pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode 1 Juli 2008 hingga 30 Juni 2009?
5. Berapa lama penggunaan obat *ACE Inhibitor* pada pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode 1 Juli 2008 hingga 30 Juni 2009?
6. Obat apa saja yang digunakan bersamaan dengan *ACE Inhibitor* pada pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode 1 Juli 2008 hingga 30 Juni 2009?
7. Bagaimana interaksi *ACE Inhibitor* pada pasien hipertensi apabila digunakan bersama obat lain?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pola penggunaan *ACE Inhibitor* pada pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode 1 Juli 2008 hingga 30 Juni 2009.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui karakteristik pasien hipertensi di Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode 1 Juli 2008 hingga 30 Juni 2009.

b. Hipertensi Berdasarkan Derajatnya

Hipertensi diklasifikasikan menurut *The Seventh Report of The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2003*².

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah untuk Dewasa Usia 18 tahun atau lebih

Kategori	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg
Prehipertensi	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Hipertensi tingkat 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hipertensi tingkat 2	≥160 mmHg	≥100 mmHg

Sumber : JNC 7

3. Faktor Risiko Hipertensi

Faktor-faktor risiko hipertensi, antara lain:

- a. Usia (>60 tahun)¹⁰.
- b. Faktor genetik¹⁰.
- c. Jenis kelamin¹⁰.
- d. Stress³.

Stress dapat meningkatkan tekanan darah akibat pelepasan adrenalin dan noradrenalin (hormon stress, yang bersifat vasokonstriktif).

- e. Asupan garam¹⁰

Ion natrium mengakibatkan retensi air, sehingga volume darah bertambah dan menyebabkan daya tahan pembuluh darah meningkat.

- f. Obesitas^{6,12}

Obesitas meningkatkan daya kerja jantung dan bertambahnya volume darah dan perluasan sistem sirkulasi, yang pada akhirnya berdampak pada peningkatan tekanan darah.

- g. Gaya hidup yang kurang sehat: 1) Kebiasaan merokok³, 2) Minum minuman beralkohol, 3) Kurangnya aktivitas fisik^{2,10}.

h. Orang-orang *African-Americans*⁶.

i. Kebiasaan minum kopi¹⁰.

Kafein dalam kopi menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.

4. Manifestasi Klinis

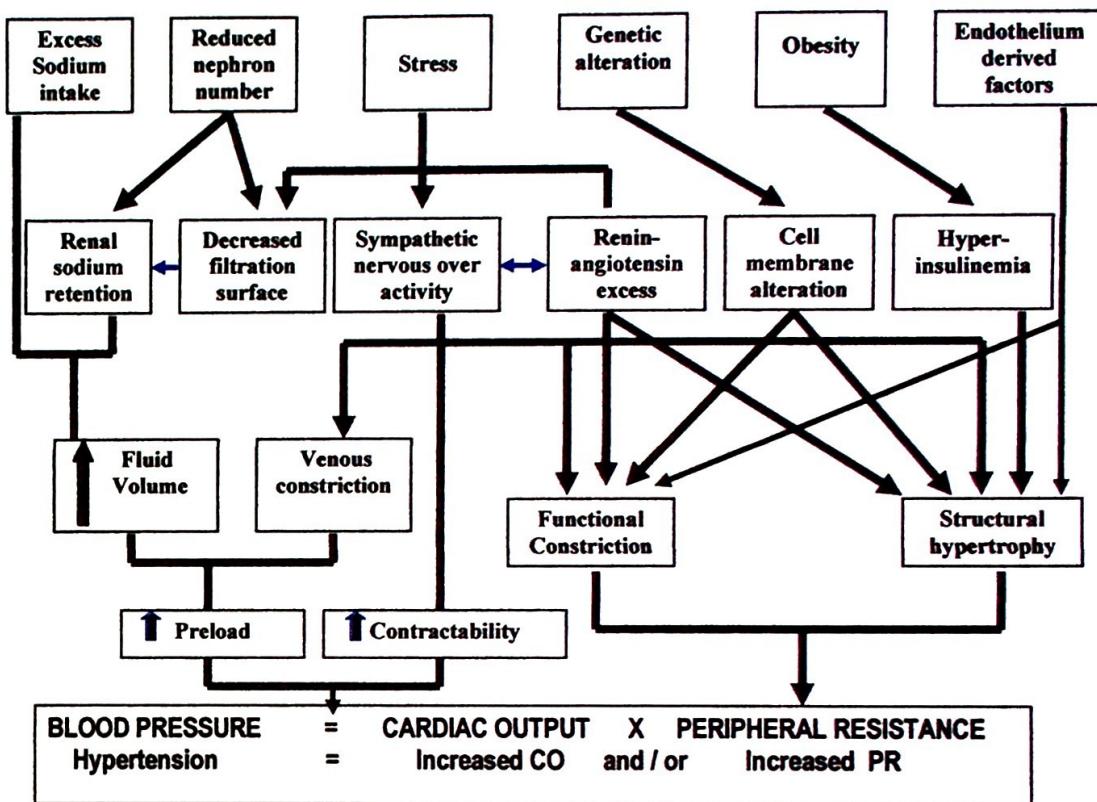
Perjalanan penyakit hipertensi sangat perlahan. Penderita hipertensi mungkin tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun. Masa laten ini menyelubungi perkembangan penyakit sampai terjadi kerusakan organ yang bermakna⁶. Namun, beberapa penderita hipertensi dapat mengalami gejala seperti sakit kepala, mudah marah, telinga berdengung, sukar tidur, rasa berat di tengkuk, mudah lelah, dan mata berkunang-kunang^{6,10}.

5. Patofisiologi

Di dalam tubuh, terdapat empat sistem yang mengendalikan tekanan darah, yaitu baroreseptor, pengaruh volume cairan tubuh, sistem renin-angiotensin, dan autoregulasi pembuluh darah. Menurut persamaan hidrolik, tekanan darah arterial (BP) adalah berbanding langsung dengan hasil perkalian antara aliran darah (curah jantung, CO) dan tahanan lewatnya darah melalui arteriol prekapiler (tahanan vaskular perifer, PVR)³.

$$\text{TEKANAN DARAH} = \text{CURAH JANTUNG} \times \text{TAHANAN PERIFER}^3$$

Hipertensi akan terjadi apabila ada perubahan pada persamaan tekanan darah karena adanya perubahan salah satu faktor yaitu resistensi pembuluh darah perifer (tahanan perifer) maupun curah jantung. Beberapa faktor penting yang dapat mempengaruhi perubahan dua hal tersebut, antara lain faktor genetik, stres, asupan garam yang berlebihan, obesitas, nefron yang berkurang dan bahan-bahan yang berasal dari endotel⁴.



Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Hipertensi⁴

Sumber : *Clinical Hypertension* NM Kaplan

6. Diagnosis

Diagnosis hipertensi ditegakkan berdasarkan pengukuran tekanan darah secara berulang-ulang. Tekanan darah diukur saat seorang duduk selama 5 menit, dengan kaki berada di lantai dan lengan setinggi posisi jantung². Setelah dilakukan ≥ 2 kali pengukuran tekanan darah pada waktu yang berbeda (berselang minimal 1 minggu)^{2,10}, didapatkan nilai tekanan darah rata-rata $\geq 140/90$ mmHg, maka diagnosis hipertensi dapat ditegakkan¹⁰.



7. Komplikasi

Pada penderita hipertensi yang tidak diobati akan terjadi peningkatan morbiditas dan mortalitas. Komplikasi – komplikasi hipertensi, antara lain:

- a. Penyakit jantung : 1) Hipertrofi ventrikel kiri, 2) Angina, 3) Infark miokardium, 4) Gagal jantung, 5) Penyakit jantung koroner^{2,6}. Jumlah kematian akibat hipertensi yang disebabkan oleh infark miokardium dan gagal jantung sebesar 50 %.
- b. Stroke atau *transient ischemic attack*: seperti penyebab kematian akibat hipertensi (sebesar 33, 3%)².
- c. Gagal ginjal: penyebab kematian akibat hipertensi sebesar 10-15%².
- d. *Peripheral arterial disease*⁶.
- e. *Retinopathy*².

8. Penatalaksanaan Hipertensi

Tujuan pengobatan penderita hipertensi essensial adalah untuk mencapai tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg^{2,6} dan mengendalikan setiap faktor risiko kardiovaskular melalui perubahan gaya hidup^{2,6,13}. Langkah-langkah yang termasuk perubahan gaya hidup, antara lain:

- a. Penderita hipertensi yang memiliki berat badan berlebihan dianjurkan untuk menurunkan berat badannya sampai batas ideal (*Body Mass Index* (BMI) 18,5-24,9 kg/m²). Tekanan darah sistolik dapat turun 5-20 mmHg setiap 10 kg penurunan berat badan².
- b. Mengadopsi DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) *eating plan*. Penderita hipertensi dianjurkan untuk mengkonsumsi buah-buahan, sayuran, asupan kalsium, magnesium, dan kalium yang cukup, dan makanan yang rendah lemak (lemak jenuh dan lemak total rendah). Tekanan Darah Sistolik (TDS) dapat menurun sekitar 8-14 mmHg².
- c. Mengurangi garam dalam diet. Konsumsi garam harus dibatasi sampai kurang dari 2,4 gram natrium atau 6 gram natrium klorida sehari¹⁰. TDS dapat menurun sebesar 2-8 mmHg, dan Tekanan Darah Diastolik (TDD) dapat menurun sebesar 22,7 mmHg¹⁴.

- d. Berhenti merokok¹⁰.
- e. Membatasi minum kopi sampai maksimum 3 cangkir sehari¹⁰.
- f. Membatasi minum alkohol tidak lebih dari 2 konsumsi untuk laki-laki dan 1 konsumsi untuk wanita¹⁰. TDS dapat menurun sebesar 2-4 mmHg².
- g. Cukup istirahat dan tidur adalah penting, karena selama periode itu tekanan darah menurun¹⁰.
- h. Olahraga secara teratur dapat menurunkan tekanan darah yang tinggi. Telah dibuktikan bahwa jalan (agak cepat) setiap hari (minimal 3x seminggu) selama sekurang-kurangnya 30 menit cukup untuk memberikan hasil^{2,10}. TDS dapat menurun sebesar 4-9 mmHg^{2,15}.

Perubahan gaya hidup ini dapat meningkatkan efisiensi penggunaan obat antihipertensi dan menurunkan risiko kardiovaskular. Apabila perubahan gaya hidup tidak cukup memadai untuk mendapatkan tekanan darah yang diharapkan, maka harus dimulai terapi obat².

Terapi Farmakologis

Pendekatan utama dalam terapi hipertensi adalah³:

- a. Menurunkan curah jantung
- b. Menurunkan volume darah
- c. Menurunkan resistensi perifer

Berikut ini macam-macam golongan obat antihipertensi yang dapat langsung diberikan secara sendiri-sendiri maupun kombinasi :

a. Diuretika

Diuretika menurunkan tekanan darah dengan cara mengosongkan simpanan natrium tubuh. Diuretika efektif menurunkan tekanan darah sebesar 10-15 mmHg dan sering memberikan hasil pengobatan yang memadai untuk hipertensi esensial ringan dan sedang³.

Jenis-jenis diuretika, antara lain:

Thiazides: Digunakan pada pasien hipertensi ringan sampai berat dengan fungsi jantung dan ginjal yang normal³. Contoh obatnya yaitu *hydrochlorothiazide* dan *chlorthalidone*^{5,10}.

Loop diuretics: Digunakan pada pasien hipertensi yang refrakter terhadap thiazid. Contoh obatnya yaitu furosemid^{5,10}.

Diureтика hemat kalium: Digunakan sebagai kombinasi dengan thiazid untuk mencegah hipokalemia. Contoh obatnya yaitu spironolakton dan triamterene³.

b. *Beta Blocker*

Beta Blocker memblokade reseptor β_1 di jantung (juga di Sistem saraf pusat (SSP) dan ginjal) sehingga menyebabkan melemahnya daya kontraksi jantung, penurunan frekuensi jantung, dan penurunan volumenitnya. *Beta Blocker* juga memblokade reseptor β_2 di bronkus yang menyebabkan vasokonstriksi bronkus^{5,10}. Penggunaan *Beta Blocker* dikontraindikasikan pada pasien asma bronkial^{3,10}. Contoh obatnya yaitu propanolol, metoprolol, atenolol, betaksolol, dan labetalol³.

c. *ACE Inhibitor*

ACE Inhibitor mencegah pengubahan enzimatis dari AT I menjadi AT II. AT II ini merupakan hormon aktif dari Sistem Renin Angiotensin (RAS)^{3,10}. *ACE Inhibitor* menurunkan tekanan darah dengan jalan mengurangi daya tahan pembuluh perifer dan vasodilatasi tanpa menimbulkan refleks takikardia atau retensi garam¹⁰. Contoh obatnya yaitu kaptopril, benazepril, imidapril, lisinopril, dan enalapril³.

d. *Angiotensin II Antagonist / Angiotensin II Receptor Blocker*

Angiotensin II Antagonist menghalangi penempelan zat angiotensin II pada reseptornya sehingga tidak terjadi vasokonstriksi dan tidak terjadi retensi air dan garam. Contoh obatnya yaitu losartan dan valsartan^{3,10}.

e. *Calcium Channel Blocker*

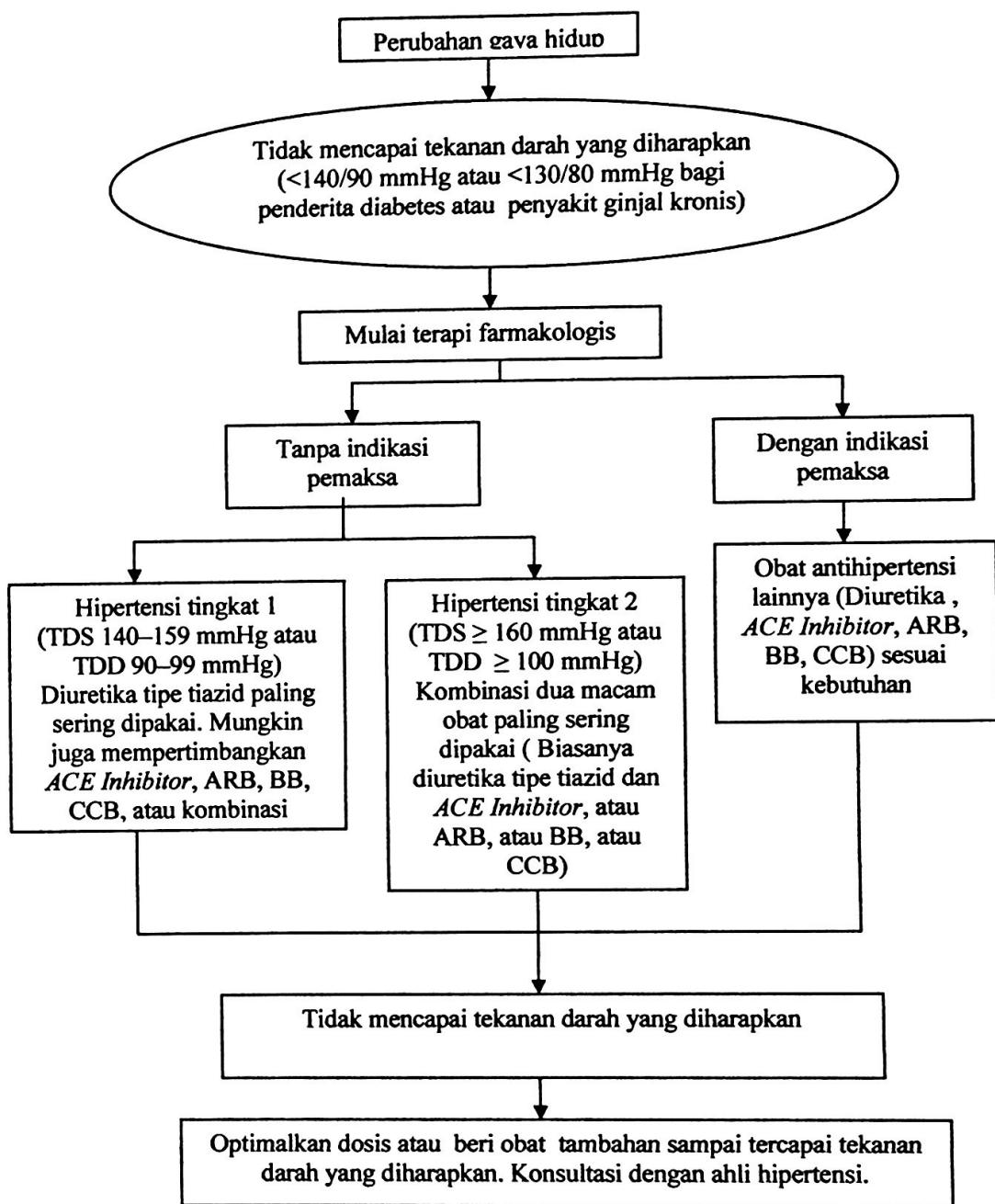
Calcium Channel Blocker melebarkan arteriol perifer dan mengurangi tekanan darah. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat infus kalsium ke dalam sel otot polos arteri sehingga dapat mengurangi penyaluran impuls dan kontraksi miokard serta dinding pembuluh darah^{3,10}. Contoh obatnya yaitu nifedipin, diltiazem dan verapamil³.

f. *Alpha Blocker*

Alpha Blocker memblokade reseptor alfa adrenergik yang terdapat pada otot polos dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan vasodilatasi arteriole dan vena^{3,10}. Contoh obatnya yaitu prazosin, tetrazosin dan doksazosin³.

Berdasarkan penelitian klinik, terapi obat antihipertensi berhubungan dengan penurunan insidensi stroke sekitar 35-40%, infark miokardium sekitar 20-25%, dan gagal jantung sebesar lebih dari 50%. Telah diperkirakan bahwa pada pasien dengan hipertensi tingkat 1 dan faktor risiko kardiovaskular tambahan yang terus menerus mencapai penurunan tekanan darah sistolik sebesar 12 mmHg selama 10 tahun akan dapat mencegah 1 kematian dari setiap 11 pasien yang diobati².

Hipertensi sekunder diobati dengan membalikkan proses penyakit yang mendasarinya⁶.



Gambar 2. Algoritma Pengobatan Hipertensi²

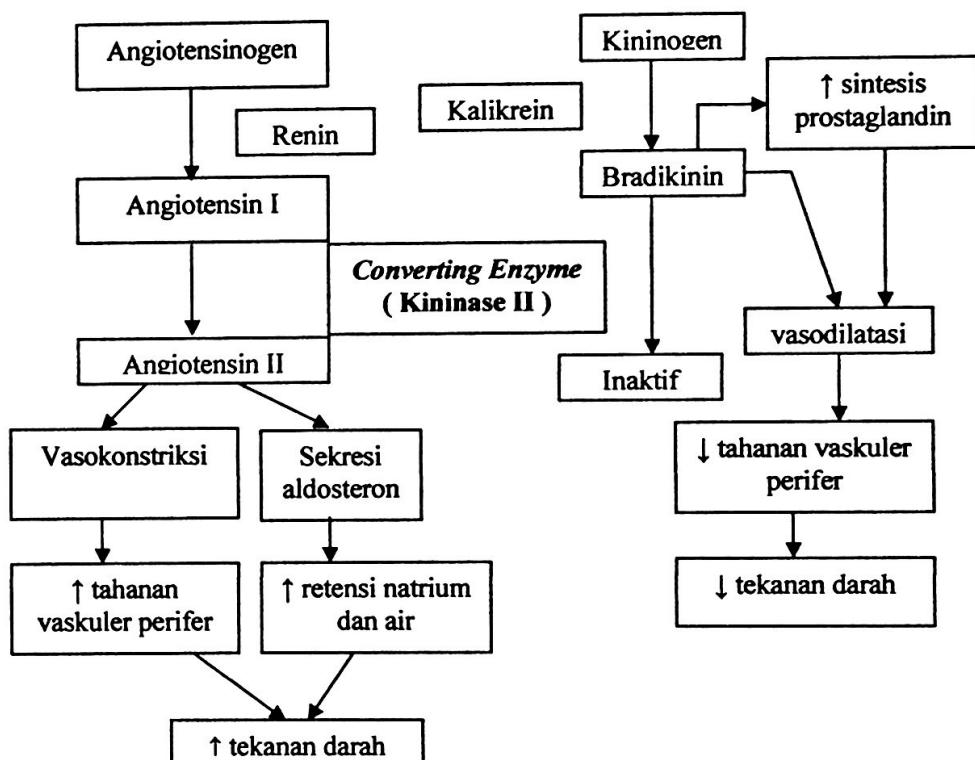
Sumber : JNC 7

B. Obat Antihipertensi Golongan ACE Inhibitor

1. Definisi Obat ACE Inhibitor

ACE Inhibitor adalah suatu inhibitor kompetitif dari ACE dipeptidyl carboxypeptidase, atau disebut juga sebagai kininase II^{3,10}.

2. Mekanisme Kerja ACE Inhibitor



Gambar 3. Tempat Kerja ACE Inhibitor³

Sumber : Buku Farmakologi Dasar dan Klinik Bertram G. Katzung

ACE Inhibitor mencegah pengubahan enzimatis dari AT I menjadi AT II yang merupakan hormon aktif dari RAS^{3,10}. Renin adalah enzim yang dihasilkan ginjal dan bekerja pada substratnya, suatu globulin α_2 , melepaskan dekepeptida AT I yang tidak aktif. Kemudian AT I dikonversikan oleh ACE, terutama di paru-paru, menjadi oktapeptida AT II yang merupakan suatu vasokonstriktor arteri, yang selanjutnya dikonversikan ke dalam kelenjar adrenal menjadi AT II³. AT II merupakan *vasokonstriktor* endogen serta

dapat menstimulasi sintesa dan sekresi aldosteron dalam korteks adrenal. Peningkatan sekresi aldosteron akan mengakibatkan ginjal meretensi natrium dan air^{3,10}. Dalam kerjanya, *ACE Inhibitor* akan menghambat kerja ACE, akibatnya pembentukan AT II terhambat, sehingga menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah, penurunan sekresi aldosteron sehingga ginjal menyekresi natrium dan air⁵. Keadaan ini akan menyebabkan penurunan tekanan darah dan mengurangi beban jantung, baik *afterload* maupun *preload*, sehingga tidak terjadi peningkatan tekanan darah³.

3. Jenis – jenis *ACE Inhibitor*

Obat – obat yang tergolong dalam *ACE Inhibitor* antara lain:

a. Kaptopril

Farmakodinamik

Kaptopril menghambat konversi AT I menjadi AT II sehingga mengurangi kadar AT II dan sekresi aldosteron¹⁶. Kaptopril juga meningkatkan level bradikinin. Reduksi AT II menyebabkan penurunan retensi air dan natrium. Dengan mekanisme ini, kaptopril menyebabkan penurunan tekanan darah^{10,16}.

Farmakokinetik¹⁶

Absorpsi: 60-75% diabsorpsi dari traktus gastrointestinal (GI), konsentrasi plasma puncak setelah 1 jam.

Distribusi: Protein Pengikatan (PP) 30%, menyeberangi plasenta dan ada pada Air Susu Ibu (ASI) sekitar 1% dari konsentrasi darah ibu.

Ekskresi: lewat urin (40-50% masih utuh, 50% lagi tidak utuh). Eliminasi waktu paruh ($t_{1/2}$) nya 2-3 jam.

Indikasi¹⁶

Hipertensi ringan sampai sedang, hipertensi berat yang resisten terhadap pengobatan lain, gagal jantung, infark miokard, dan *diabetic nephropathy*.

Dosis¹⁶

Pada penderita hipertensi usia dewasa, dosis awal 12,5 mg 2 kali sehari atau 6,25 mg 2 kali sehari kombinasi dengan diuretika. Dosis ditingkatkan secara bertahap dalam interval 2-4 minggu tergantung respon penderita. Dosis pemeliharaan 25-50 mg 2 kali sehari. Dosis maksimum 50 mg 2 kali sehari. Pada penderita hipertensi usia tua, dosis awal 6,25 mg 2 kali sehari.

Cara pemberian¹⁶

Oral (sewaktu perut kosong, 1 jam sebelum makan atau 2 jam setelah makan)

Interaksi Obat¹⁶

Kombinasinya dengan *Beta Blocker* menyebabkan adisi. Jika diberikan bersamaan dengan diuretika, efek hipotensinya meningkat. Bersama diuretika hemat kalium menyebabkan hiperkalemia. Jika diberikan bersama indomethacin dan salisilat, efeknya berkurang.

Merek dagang¹⁷

Acepress®, Capoten®, Captensin®, Captopril Landson®, Casipril®, Dexacap®, Farmoten®, Lotensin®, Metopril®, Otoryl®, Scantensin®, Tensicap®, dan Tensobon®.

b. Benazepril

Farmakodinamik¹⁶

Benazepril dan metabolitnya, benazeprilat menghambat ACE mengkonversi AT I menjadi AT II sehingga mengurangi sekresi aldosteron oleh korteks adrenal.

Farmakokinetik¹⁶

Absorpsi: 37% diabsorpsi dari traktus GI, konsentrasi plasma puncak setelah 1-2 jam (saat puasa), dan 2-4 jam (saat tidak puasa).

Distribusi: PP 95%. Ada pada ASI.

Metabolisme: di hati, dikonversi menjadi metabolit aktif (benazeprilat)¹⁰.

Ekskresi: Utamanya lewat urin. Lewat empedu 11-12%. Eliminasi t_{1/2} nya 10-11 jam.

Indikasi¹⁰

Hipertensi dan gagal jantung

Dosis¹⁶

Dewasa 10 mg 1 kali sehari untuk pasien yang tidak menggunakan obat diuretika atau 5 mg 1 kali sehari bagi pasien yang menggunakan diuretika. Dosis pemeliharaan 20-40 mg 1 kali sehari atau 2 dosis bagi yang sama (maksimum 80 mg sehari). Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal (bersihan kreatinin < 30 ml/menit), dosis awal 5 mg 1 kali sehari dan dosis pemeliharaan 40 mg/hari.

Cara pemberian¹⁶

Oral (boleh bersamaan dengan makanan atupun saat perut kosong).

Interaksi Obat¹⁶

Tiazid dan diuretika lain dapat menyebabkan efek hipotensi yang berlebihan bila diberikan dengan benazepril.

Merek dagang: Cibacen®¹⁷

c. Enalapril Maleat

Farmakodinamik

Enalapril di de-estifikasi menjadi enalapril aktif¹⁰ yang menyebabkan penghambatan ACE yang hebat sehingga mengurangi level AT II dan sekresi aldosteron. Secara klinis, tekanan darah menurun, retensi air dan garam diperbaiki, dan hipertrofi ventrikel dibalikkan. Aliran darah ginjal meningkat tetapi pada pasien gagal ginjal mungkin terjadi oliguria atau gagal ginjal akut¹⁶.

Farmakokinetik¹⁶

Absorpsi: 60% diabsorpsi dari traktus GI (oral), konsentrasi plasma puncak setelah 1 jam (enalapril) dan 3-4 jam (enalaprilat).

Distribusi: PP 50-60% (enalaprilat).

Metabolisme: di hati, dihidrolisis menjadi enalaprilat.

Ekskresi: lewat urin (60% sebagai enalaprilat dan bentuk utuh). Lewat empedu (sisa dosisnya). Eliminasi t_{1/2}-nya 11 jam.

Indikasi¹⁶

Gagal jantung kongestif dan semua tingkatan hipertensi essensial.

Dosis¹⁶

Pada pasien hipertensi usia dewasa, dosis awal 5 mg. Dosis pemeliharaan 10-20 mg 1 kali sehari dan perlahan-lahan ditingkatkan sampai 40 mg dosis terbagi untuk hipertensi berat. Dosis maksimum 40 mg/hari. Pada penderita hipertensi usia tua, dosis awal 2,5 mg sehari. Pada penderita hipertensi dengan gangguan ginjal, dosis awal setengah dari dosis awal biasa.

Cara pemberian¹⁶

Oral (boleh bersamaan dengan makanan atupun saat perut kosong).

Interaksi Obat¹⁶

Diuretika mempotensiasi aksi hipotensi. Mungkin juga meningkatkan level kalium.

Merek dagang¹⁷

Meiji®, Renacardon®, Tenaten®, Tenace®, dan Tenazide®.

d. Fosinopril

Farmakodinamik¹⁶

Fosinopril menghambat konversi AT I menjadi AT II sehingga mengurangi kadar AT II dan sekresi aldosteron. Fosinopril juga meningkatkan level bradikinin. Reduksi AT II menyebabkan penurunan retensi air dan natrium. Dengan mekanisme ini, fosinopril menyebabkan penurunan tekanan darah.

Farmakokinetik¹⁶

Absorpsi: 36% diabsorpsi dari traktus GI, konsentrasi plasma puncak setelah 3 jam (fosinoprilat).

Distribusi: PP >95% (fosinoprilat).

Metabolisme: secara cepat dan lengkap dihidrolisis menjadi fosinoprilat (metabolit aktif) di mukosa GI dan hati.

Ekskresi: lewat urin dan feses. Eliminasi t_{1/2}-nya 11,5 jam (pasien hipertensi) dan 14 jam (pasien dengan gagal jantung).

Indikasi

Hipertensi dan gagal jantung^{10,16}.

Dosis¹⁶

Pada pasien hipertensi usia dewasa, dosis awal 10 mg. Dosis pemeliharaan 10-40 mg 1 kali sehari. Pada pasien dengan terapi obat diuretika, pemakaian obat diuretika dihentikan, jika mungkin beberapa hari sebelum memulai fosinopril dan mulai lagi lain waktu jika perlu.

Cara pemberian¹⁶

Oral (pada saat perut kosong, paling baik 1 jam sebelum makan).

Interaksi Obat²⁰

Bersamaan dengan obat diuretika menyebabkan penurunan tekanan darah yang berlebihan. Antasida dapat mengganggu absorpsi dari fosinopril.

Merek dagang: Acenor-M®¹⁷

e. **Lisinopril**

Farmakodinamik¹⁶

Lisinopril menghambat konversi AT I menjadi AT II sehingga mengurangi kadar AT II dan sekresi aldosteron. Lisinopril juga meningkatkan level bradikinin. Reduksi AT II menyebabkan penurunan retensi air dan natrium. Dengan mekanisme ini, lisinopril menyebabkan penurunan tekanan darah.

Farmakokinetik¹⁶

Absorpsi: absorpsi secara lambat dan tidak lengkap dari traktus GI, konsentrasi plasma puncak setelah 7 jam.

Distribusi: PP ikatan tidak signifikan (25%).

Ekskresi: lewat urin (sebagai bentuk utuh). Eliminasi t_{1/2}-nya 12 jam.

Indikasi¹⁶

Hipertensi, gagal jantung, setelah infark miokard, dan *diabetic nephropathy*.

Dosis¹⁶

Pada pasien hipertensi usia dewasa, dosis awal 5-10 mg. Pada pasien dengan terapi obat diuretika, dosis awal 5 mg 1 kali sehari. Pada pasien hipertensi berat, dosis awal 2,5-5 mg 1 kali sehari. Dosis pemeliharaan 20 mg 1 kali sehari sampai 80 mg sehari jika dibutuhkan.

Cara pemberian¹⁶

Oral (boleh bersamaan dengan makanan atupun saat perut kosong).

Interaksi Obat¹⁶

Peningkatan reaksi hipersensitifitas dengan allopurinol, penurunan efek antihipertensi dengan aprotinin, *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs), dan salisilat. Peningkatan efek neutropenia dari azathiprine, efek *nephrotoxic* dari siklosporin dan efek hipotensi bersama dengan diuretika tiazid.

Merek dagang¹⁷

Interpril®, Linoxal®, Noperten®, Nopril®, Odace®, Tensiphar®, dan Zestril®.

f. Ramipril

Farmakodinamik

Ramipril dimetabolisme menjadi metabolit aktif, ramiprilat¹⁰. Ramipril menghambat konversi AT I menjadi AT II sehingga mengurangi kadar AT II dan sekresi aldosteron. Ramipril juga meningkatkan level bradikinin. Reduksi AT II menyebabkan penurunan retensi air dan natrium. Dengan mekanisme ini, Ramipril menyebabkan penurunan tekanan darah¹⁶.

Farmakokinetik¹⁶

Absorpsi: 50-60% diabsorpsi dari traktus GI. Konsentrasi plasma puncak setelah 2-4 jam (ramiprilat).

Distribusi: PP 56%.

Metabolisme: dimetabolisme di hati menjadi ramiprilat.

Ekskresi: lewat urin (60%), lewat feses (sisanya). Eliminasi t_{1/2}-nya 13-17 jam.

Indikasi¹⁶

Hipertensi dan gagal jantung.

Dosis¹⁶

Dewasa, dosis awal 1,25 mg 1 kali sehar. Dosis pemeliharaan 2,5-5 mg sehari dengan dosis tunggal sampai 10 mg sehari.

Cara pemberian¹⁶

Secara oral (boleh dengan atau tanpa makanan).

Interaksi Obat¹⁶

NSAIDs meningkatkan risiko gangguan fungsi ginjal.

Merek dagang¹⁷

Cardace®, Triatec®, Hyperil®, Ramipril®, dan Ramixal®.

g. Imidapril HCl

Farmakodinamik¹⁶

Imidapril HCl mengurangi pembentukan AT II dan menghambat degradasi bradikinin.

Farmakokinetik¹⁶

Absorpsi: 70% diabsorpsi dari traktus GI. Konsentrasi plasma puncak dari imidaprilat setelah 7 jam.

Distribusi: PP 85% (imidapril), 53% (imidaprilat).

Metabolisme: dihidrolisis di hati menjadi imidaprilat.

Ekskresi: lewat ginjal (40%) dan lewat feses (sisanya). Terminal t_{1/2}-nya >24 jam (imidaprilat).

Indikasi: hipertensi¹⁶.

Dosis¹⁶

Dewasa, dosis awal 5 mg 1 kali sehari. Dosis pemeliharaan 10 mg sehari. Dosis maksimum 20 mg/hari.

Cara pemberian¹⁶

Secara oral saat perut kosong (15 menit sebelum makan).

Interaksi Obat¹⁶

Efek hiperkalemia tambahan dengan diuretika hemat kalium.

Peningkatan risiko gangguan ginjal dan penurunan efek antihipertensi jika bersamaan dengan NSAIDs.

Merek dagang: Tanapress®¹⁷.

4. Kontraindikasi ACE Inhibitor

Penggunaan *ACE Inhibitor* adalah kontraindikasi pada kehamilan trimester kedua dan ketiga karena risiko hipotensi janin, anuria dan kegagalan ginjal, kadang disertai malformasi atau kematian janin. *ACE Inhibitor* harus dihindarkan pada pasien yang mungkin akan hamil. Kaptopril dan enalapril dalam jumlah kecil mencapai air susu ibu, sedangkan dari obat-obat lainnya belum ada data³. *ACE Inhibitor* juga dikontraindikasikan pada penderita angioedema idiopatik/herediter, hipersensitifitas terhadap *ACE Inhibitor*, dan riwayat angioedema yang berhubungan dengan pemakaian *ACE Inhibitor* sebelumnya¹⁶.

Pada pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral yang berat atau stenosis arteri renalis ginjal dari ginjal yang soliter, *ACE Inhibitor* mengurangi atau meniadakan filtrasi glomelurus sehingga menyebabkan gagal ginjal akut. Karena itu, *ACE Inhibitor* juga dikontraindikasikan pada pasien tersebut^{3,10}.

5. Efek Samping Obat ACE Inhibitor¹⁰

ACE Inhibitor dapat menimbulkan sejumlah efek samping, yaitu:

- a. **Gangguan fungsi ginjal (insufisiensi)** dan **hiperkalemia**, terutama pada pasien gagal jantung.
- b. **Hipotensi (orthostatis)** dapat terjadi pada permulaan terapi atau setelah peningkatan dosis, lebih sering pada pengobatan dekompensasi.
- c. **Sesak napas (dyspnoe)** dengan menimbulkan atau memperburuk gejala pada pasien asma.

- d. **Batuk kering.** Semua *ACE Inhibitor* dapat mengakibatkan batuk kering menggelitik yang menjemuhan dan bertahan selama medikasi.
- e. **Kehilangan rasa** oleh terutama kaptopril.
- f. **Reaksi kulit alergis** kadang-kadang dapat terjadi (exanthema, gatal-gatal).
- g. **Keluhan lambung-usus, pusing, dan nyeri kepala** yang seringkali bersifat sementara.
- h. **Angiodema.**

6. Interaksi Obat *ACE Inhibitor*

Kombinasinya dengan diuretika sebaiknya dihindari, karena dapat mengakibatkan hipotensi mendadak. Terapi dengan penghambat ACE sebaiknya baru dimulai 2-3 hari setelah penggunaan diuretika dihentikan^{3,10}.

Interaksi obat yang penting meliputi interaksi dengan penambahan kalium atau dengan diuretika hemat kalium, yang dapat menyebabkan hiperkalemia. Obat – obat anti-inflamasi nonsteroid bisa mengganggu efek hipotensif penghambat ACE dengan menghambat vasodilatasi yang diperantarai bradikinin, yang paling tidak sebagian, diperantarai oleh prostaglandin³.

DAFTAR PUSTAKA

1. Newman DWA. Kamus Kedokteran Dorland. Edisi ke-29. Jakarta: EGC, 2006.
2. Chobanian AV. The Seventh Report of The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003.
3. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi VI. Jakarta: EGC, 1998.
4. Kaplan NM. Clinical Hypertension, 1997. p. 45.
5. Tanzil S. Kumpulan Kuliah Farmakologi. Edisi ke-2. Jakarta: EGC, 2009. h. 448-455.
6. Brown CT. Penyakit Aterosklerotik Koroner. Dalam: Price SA, Wilson LM, penyunting. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses Proses Penyakit. Volume 1. Edisi VI. Jakarta: EGC, 2006; 582-585.
7. Pusat Komunikasi Publik. Hindari Hipertensi, Konsumsi Garam 1 Sendok Teh per Hari, Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 2009,
(<http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=334&&Itemid=2>, diakses pada tanggal 12 November 2009).
8. Anonim. Konas InaSH I. Simposia Vol.6 No.7, Februari 2007,
(http://www.majalah-farmacia.com/rubrik/one_news_print.asp?IDNews=256, diakses pada tanggal 12 November 2009).
9. Pusat Komunikasi Publik. InaSH Menyokong Penuh Penanggulangan Hipertensi. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 2007,
(<http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=2406>, diakses pada tanggal 12 November 2009).
10. Tan HT, Rahardja K. Obat – Obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek – Efek Sampingnya. Edisi V. Jakarta: Elex Media Komputindo, 2002. h. 528 – 532.
11. Andra. Manfaat Tambahan ACE-Inhibitor. Konas InaSH I. Simposia Vol.6 No.7. Cermin Dunia Kedokteran 2007; 82, (<http://www.majalah-farmacia.com>, diakses pada tanggal 12 November 2009).
12. August P. Initial Treatment of Hypertension. New England Journal of Medicine 2003; 348:610-617.

13. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-Associated Hypertension. American Heart Association Journal of Hypertension 2005; 45:9-14.
14. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of Dietary Sodium Reduction on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension. Results From a Randomized Trial. American Heart Association Journal of Hypertension 2009.
15. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure:
A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002; 136:493-503.
16. MIMS Indonesia. ACE Inhibitor. 2009,
(<http://www.mims.com/Page.aspx?menuid=mimssearch&searchcategory=DRUGNAME&searchstring=ace+inhibitor&CTRY=ID>, diakses pada tanggal 12 November 2009).
17. Djuanda A, Sani A, dkk. MIMS Indonesia. Edisi 2008. Jakarta: PT Info Master, 2008.
18. Kartari JS. Review Hipertensi di Indonesia, Tahun 1980 ke Atas. Cermin Dunia Kedokteran No. 50, 1988.
19. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of Hypertension in the Framingham Study. AJPH Vol. 78, No. 6, 1988.
20. Sigarlaki HJO. Karakteristik dan Faktor Berhubungan dengan Hipertensi di Desa Bocor, Kecamatan Bulus Pesantren, Kabupaten Kebumen, Jawa Tengah, Tahun 2006. Makala Kesehatan. Vol. 10, No. 2, Desember 2006; 78-88.
21. Handayani HD. Penggunaan ACE Inhibitor pada Terapi Hipertensi di Departemen Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin pada Tahun 2008. Skripsi. Inderalaya: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2009.
22. MIMS Indonesia. Captopril. 2009,
(<http://www.mims.com/Page.aspx?menuid=alertr&Druglist=captopril>, diakses pada tanggal 19 Januari 2010).
23. Harkness R. Interaksi Obat. Bandung: ITB, 1989. h. 177-179.
24. MIMS Indonesia. KSR®. 2009,
(<http://www.mims.com/Page.aspx?menuid=mng&name=KSR+SR+film-coated+tab&h=ksr&CTRY=ID&searchstring=KSR>, diakses pada tanggal 19 Januari 2010).