



Potensi Interaksi Obat pada Pasien Geriatri yang menggunakan AntiHipertensi di Puskesmas Karanggeneng Lamongan

Primanitha Ria Utami¹, Riana Prastiwi Handayani², Vivin Dwi Aprilia Puspitasari³

¹Staf Pengajar Prodi Farmasi Universitas Muhammadiyah Lamongan

²Staf Pengajar Prodi Farmasi Universitas Muhammadiyah Lamongan

³Mahasiswa Prodi Farmasi Universitas Muhammadiyah Lamongan

ARTIKEL INFO

Article History:

SM at 21-08-2020

RV at 06-10-2020

PB at 07-10-2020

Kata Kunci:

Antihipertensi

Interaksi Obat

Geriatri

Korespondensi Penulis:

prima.nitha@yahoo.co.id

ABSTRAK

Background: Hipertensi pada usia geriatri yang menjadi penyebab pemberian berbagai macam terapi dalam satu resep (polifarmasi), sehingga meningkatkan potensi kejadian interaksi antar obat. Interaksi obat yang terjadi dapat ditinjau berdasarkan derajat keparahan dan mekanisme interaksinya (farmakokinetik, farmakodinamik) **Objectives:** Banyaknya kejadian interaksi obat pada usia geriatri yang membutuhkan perhatian khusus dari seorang farmasis. Tujuan penelitian adalah mengetahui potensi interaksi obat pada pasien geriatri yang menggunakan antihipertensi.

Design: Desain penelitian ini adalah deskriptif dengan pengambilan data retrospektif, sebagai populasi adalah seluruh pasien geriatri (>60th) yang berobat ke Puskesmas Karanggeneng Lamongan periode Oktober 2019. Pengambilan sampel dengan tehnik non probability sampling yakni Consecutive Sampling dengan sampel yang diambil 129 responden (72 pasien yang masuk kriteria inklusi).

Data Source: Data diambil dengan menggunakan lembar pengumpul data, selanjutnya evaluasi dilakukan dengan mengkaji potensi interaksi obat antihipertensi masuk ke dalam kategori minor, moderate atau mayor, kemudian dengan mekanisme interaksi farmakodinamik atau farmakokinetik. Identifikasi interaksi obat dilakukan dengan menggunakan interaction checker pada drugs.com.

Results: Hasil penelitian menunjukkan potensi interaksi obat yang terjadi sejumlah 55,81%, dari total 129 pasien (72 pasien inklusi). Jenis interaksi obat dengan tingkat keparahan moderate sejumlah 66,36%, dan mekanisme interaksi obatnya adalah Farmakodinamik 98,2%.

Conclusions: Lebih dari sebagian pasien geriatri mengalami potensi interaksi obat, diperlukan kolaborasi interpersonal dengan tenaga kesehatan khususnya dari seorang farmasis untuk dapat mencegah atau memberikan solusi terbaik demi peningkatan kualitas hidup pasien.

PENDAHULUAN

Hipertensi pada usia geriatri merupakan kondisi yang sangat umum terjadi di masyarakat, dengan jenis hipertensinya adalah hipertensi primer dan hipertensi sistolik terisolasi. Data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* menunjukkan insiden hipertensi pada usia geriatri mencapai 50%. Begitu juga di negara Amerika dan Afrika prevalensi hipertensi melebihi 60%, yaitu berkisar antara 53% dan 72% (Babatsikou & Zavitsanou, 2014). Tingginya prevalensi hipertensi pada geriatri, menjadikan hipertensi sebagai faktor resiko utama pada penyakit gangguan kardiovaskular (Benetos, Petrovic, & Strandberg, 2019).

Usia geriatri juga sangat rentan mengalami efek samping obat karena pada usia tersebut anatomi fisiologi organ tubuh sdh mengalami penurunan fungsi sehingga cenderung memiliki komorbid. Dengan adanya komorbid, pasien geriatri akan mendapatkan beberapa macam terapi dalam satu resep (polifarmasi), hal tersebut dapat mempengaruhi respon fisiologis pada kepatuhan penggunaan terapi yang diberikan (Robert L. Maher Jr, Joseph T. Hanlon, 2013). Studi dari Roque *et al* (2012) menyatakan bahwa interaksi obat menjadi penyebab utama munculnya efek samping obat, terutama pada pasien geriatri. Interaksi obat diartikan sebagai respon obat terhadap pemberian obat lainnya, makanan, atau kondisi penyakit penyerta yang dimiliki (Roque *et al.*, 2012). Berdasarkan data studi Husein *et al.* (2014) sejumlah 64,4% dari 155 pasien pada salah satu Rumah Sakit di negara Afrika, mengalami interaksi obat (Husseini, 2014). Studi lainnya dari Budi Supraptia *et al* (2014) dan Mandioka *et al* (2017) menyatakan bahwa prevalensi interaksi obat pada pasien geriatri rawat inap sebesar 62% dan 44% (Fangky Sandy Maindoka, Deby Mpila, 2017) (Budi Supraptia, *et al* 2014).

Interaksi obat diklasifikasikan menjadi dua yaitu farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi obat farmakokinetik terjadi ketika terdapat perubahan respon obat pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Interaksi tersebut dapat menyebabkan penurunan atau peningkatan konsentrasi obat

sesuai dengan efek klinis masing-masing obat. Pada interaksi obat secara farmakodinamik, interaksi terjadi antara obat-obat yang memiliki efek farmakologi yang serupa (sinergisme) atau yang berlawanan (antagonisme). Interaksi tersebut dapat bersifat potensiasi atau antagonis satu obat terhadap obat lainnya, sehingga mampu memicu timbulnya kegagalan terapi bahkan juga hingga efek toksik (Fadare *et al.*, 2016). Pencegahan interaksi obat secara tepat, di waktu yang tepat pula, sangat diperlukan untuk menekan kondisi patologis pasien, meningkatkan kualitas hidup pasien, dan meringankan beban ekonomi pasien (Hines & Murphy, 2011).

Tingkat kejadian interaksi obat yang relatif tinggi membutuhkan perhatian khusus dari seorang farmasis khususnya dalam pelayanan kefarmasian untuk meminimalkan resiko yang tidak diinginkan pada pasien serta untuk mencegah dan menghindari masalah terkait penggunaan obat antihipertensi pada pasien usia lanjut. Agar dapat mewujudkan hal tersebut sehingga tercapai tujuan terapi yang optimal, diperlukan suatu penelitian mengenai potensi interaksi obat pada pasien geriatri yang menggunakan antihipertensi.

METODE

Rancangan penelitian yang dilakukan adalah deskriptif dengan pengambilan data retrospektif. Penelitian dilakukan dengan mengevaluasi potensi interaksi obat pada pasien geriatri rawat jalan yang menggunakan antihipertensi di Puskesmas Karanggeneng. Data yang diambil adalah data pasien hipertensi pada periode Oktober 2019. Material yang digunakan adalah lembar pengumpulan data sesuai dengan data yang diambil, yaitu data usia, jenis kelamin dan regimen terapi antihipertensi.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini merupakan pasien yang masuk dalam kriteria inklusi dan lolos *screening* dari kriteria eksklusi. Pasien yang masuk dalam kriteria inklusi sebanyak 129 pasien kemudian setelah dilakukan eksklusi menjadi 72 pasien. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien rawat jalan dalam kurun waktu Oktober 2019 dengan diagnosa hipertensi dan data rekam medis lengkap, pasien berusia > 60 tahun dengan atau tanpa penyakit penyerta

dan pasien dengan terapi antihipertensi tunggal maupun kombinasi.

Kriteria eksklusinya yaitu pasien yang menjalani perawatan lanjutan di fasilitas kesehatan tingkat 2 dan yang terapinya tidak terdapat interaksi obat. Evaluasi dilakukan dengan mengkaji potensi interaksi obat antihipertensi masuk ke dalam kategori minor, moderate atau mayor, kemudian dengan mekanisme interaksi farmakodinamik atau farmakokinetik. Identifikasi interaksi obat dilakukan dengan menggunakan interaction checker pada drugs.com.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 Karakteristik Pasien yang Masuk Kriteria Inklusi

No.	Karakteristik Pasien	F	%
Usia (tahun)			
1	60 - 65	51	70,83
2	66-70	21	29,17
Total		72	100
Jenis kelamin			
1	Laki-laki	29	40,28
2	Perempuan	43	59,72
Total		72	100

Berdasarkan data tabel 1 menunjukkan karakteristik pasien pada kategori usia dan jenis kelamin. Kategori usia geriatri pada penelitian ini mengacu dari *World Health Organization* (WHO) yang mengklasifikasikan pasien lanjut usia (*elderly*) mulai 60 tahun ke atas. Dari hasil penelitian, lebih dari sebagian pasien geriatri yang berusia 60-65 tahun (70,83%) berjenis kelamin perempuan (59,72%).

Tabel 2 Jumlah pasien geriatri yang mengalami interaksi obat

Pasien	F	%
Dengan interaksi obat	72	55,81
Tanpa interaksi obat	57	44,19
Total	129	100

Pada tabel 2 identifikasi ada-tidaknya interaksi obat pada pasien geriatri menggunakan interaction checker pada drugs.com. Hasil menunjukkan dari 129 pasien yang diteliti, ditemukan 55.81% (72 pasien) mengalami interaksi obat.

Tabel 3 Jenis obat Antihipertensi yang Diresepkan

Obat Antihipertensi	F	%
Tunggal		
Amlodipin	29	40,28
Captopril	10	13,89
Furosemid	1	1,39
Candesartan	4	5,55
Hidroklortiazid	1	1,38
Kombinasi 2 obat antihipertensi		
Amlodipin+Captopril	20	27,78
Amlodipin+Bisoprolol	2	2,78
Amlodipin+Furosemid	2	2,78
Bisoprolol+Captopril	1	1,39
Furosemid+Candesartan	1	1,39
Kombinasi 3 obat antihipertensi		
Amlodipin+Captopril+Bisoprolol	1	1,39
Total	72	100

Berdasarkan tabel 3, hampir sebagian jenis obat antihipertensi yang diresepkan pada pasien yang masuk kriteria inklusi (72 pasien) adalah antihipertensi tunggal, amlodipine, golongan CCB (*Ca Channel Blocker*) sejumlah 29 pasien (40,28%).

Tabel 4 Jumlah Obat dalam Resep yang Mengalami Interaksi Obat

Jumlah obat dalam resep	F	%
2-3	6	8,33
≥4	66	91,67
Total	72	100

Berdasarkan tabel 4, hampir seluruh jumlah obat yang diresepkan pada pasien yang masuk kriteria inklusi adalah ≥4 obat sejumlah 66 pasien (91,67%).

Tabel 5. Kajian Potensi Interaksi Obat

Golongan Antihipertensi	Interaksi Obat		Tingkat Keparahan	Mekanisme Interaksi	F	%
ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor)	Captopril	Ibuprofen	Moderate	Farmakodinamik	9	8,18
	Captopril	Piroxicam	Moderate	Farmakodinamik	3	2,73
	Captopril	Asam mefenamat	Moderate	Farmakodinamik	1	0,91
	Captopril	Diazepam	Moderate	Farmakodinamik	4	3,64
	Captopril	Isosorbit dinitrat	Moderate	Farmakodinamik	1	0,91
	Captopril	Bisoprolol	Minor	Farmakodinamik	1	0,91
	Captopril	Natrium diklofenak	Moderate	Farmakodinamik	2	1,82
	Captopril	Metformin	Moderate	Farmakodinamik	1	0,91
CCB (Calsium Channel Blocker)	Amlodopin	Ibuprofen	Moderate	Farmakodinamik	26	23,64
	Amlodopin	Ciprofloxacin	Moderate	Farmakokinetik	1	0,91
	Amlodopin	Captopril	Minor	Farmakodinamik	21	19,09
	Amlodopin	Simvastatin	Mayor	Farmakodinamik	14	12,73
	Amlodopin	Dimenhidrinat	Moderate	Farmakodinamik	2	1,82
	Amlodopin	Asam mefenamat	Moderate	Farmakodinamik	3	2,73
	Amlodopin	Bisoprolol	Moderate	Farmakodinamik	3	2,73
	Amlodopin	Piroxicam	Moderate	Farmakodinamik	5	4,55
	Amlodopin	Natrium diklofenak	Moderate	Farmakodinamik	4	3,64
Beta Blocker	Amlodopin	Aspirin	Moderate	Farmakodinamik	2	1,82
Diuretik loop	Bisoprolol	Dimenhidrinat	Moderate	Farmakodinamik	1	0,91
	Furosemid	Glibenklamid	Moderate	Farmakodinamik	1	0,91
	Furosemid	Aspirin	Minor	Farmakodinamik	1	0,91
	Furosemid	Metformin	Moderate	Farmakodinamik	1	0,91
ARB (Angiotensin Reseptor Blocker)	Furosemid	Ibuprofen	Moderate	Farmakodinamik	1	0,91
	Candesartan	Ibuprofen	Moderate	Farmakodinamik	1	0,91
Diuretik tiazid	Hidroklotiazid	Piroxicam	Moderate	Farmakokinetik	1	0,91
TOTAL					110	100

*1 pasien dapat mengalami lebih dari 1 macam interaksi obat

Dari tabel 5 menjelaskan bahwa jenis interaksi obat berdasarkan derajat keparahan yang paling dominan adalah interaksi obat dengan tingkat keparahan *moderate* sejumlah 73 kejadian (66,36%), selanjutnya interaksi obat tingkat keparahan minor sejumlah 23 kejadian (20,91%), dan interaksi obat tingkat keparahan *major* sejumlah 14 kejadian (12,73%).

Berdasarkan tabel 5 pada kategori interaksi obat lainnya ditinjau dari mekanisme interaksinya, yaitu hampir seluruh pasien jenis mekanisme interaksi obatnya adalah Farmakodinamik sejumlah 108 kejadian (98,2%).

PEMBAHASAN

Pasien geriatri elastisitas pembuluh darahnya semakin berkurang seiring bertambahnya usia. Hal ini menyebabkan tekanan darah di dalam tubuh pasien geriatri relatif tinggi dan melebihi batas normal (>130/80 mmhg), khususnya tekanan darah sistolik sedangkan tekanan darah diastolik akan cenderung konstan (Lionakis et al., 2012). Oleh karena itu, pasien yang menggunakan obat antihipertensi menjadi salah satu kriteria inklusi pada penelitian ini. Usia geriatri identik dengan kondisi penuaan yang ditandai dengan hilangnya kapasitas fungsional sebagian besar organ secara progresif dan penurunan mekanisme homeostatis seperti :penurunan fungsi ginjal, terutama laju filtrasi glomerulus, penurunan metabolisme hati. Perubahan ini mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik dari masing-masing respon obat di dalam tubuh (Harugeri, Joseph, Parthasarathi, Ramesh, & Guido, 2010)

Data dari tabel 3 menunjukkan jenis antihipertensi paling banyak diresepkan pada pasien geriatri adalah amlodipin. Amlodipine telah terbukti sebagai antihipertensi yang dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien geriatri. Hal ini karena amlodipine dapat diabsorpsi dengan baik, cenderung memiliki efek samping vasodilatasi lebih kecil dibandingkan kelompok CCB lainnya. Amlodipine secara luas diabsorpsi oleh hati menjadi metabolit inaktif dan memiliki waktu paruh yang lama sehingga memungkinkan kontrol tekanan darah yang efektif dengan

dosis sekali sehari (Puspitasari, Azizahwati, & Hidayat, 2017). Jenis kombinasi 2 obat antihipertensi yaitu golongan CCB + ACEi (amlodipin dan captopril) banyak digunakan karena dapat menurunkan tekanan darah dengan lebih baik jika digunakan sebagai kombinasi. ACEi yang memiliki efek antisimpatetik dapat menghambat peningkatan denyut jantung yang dapat terjadi akibat penggunaan CCB Kombinasi 2 obat tersebut banyak digunakan karena penggunaan ACEi yang dapat meminimalkan efek samping dari CCB. Tetap perlu dipantau adanya potensi efek samping hipotensi karena amlodipine yang memiliki efek hipotensi aditif jika digunakan dengan Captopril (Gradman, Basile, Carter, & Bakris, 2010).

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa dari 129 pasien geriatri, 72 pasien yang masuk kriteria inklusi, bisa menghasilkan potensi interaksi obat sejumlah 55,81%. Interaksi ini lebih sering terjadi pada resep yang mengandung ≥ 4 jenis obat sesuai dengan data pada penelitian ini, jumlah obat dalam satu resep didominasi dengan ≥ 4 jenis obat, yang berarti potensi terjadinya interaksi obat cukup tinggi. Berdasarkan hasil penelitian ini, interaksi obat yang ditinjau dari tingkat keparahannya didominasi pada tingkat keparahan *moderate* 73 kejadian (66,36%). Golongan antihipertensi dengan tingkat keparahan *moderate* paling tinggi adalah CCB, amlodipin. Amlodipin berinteraksi dengan NSAID (*Non Steroid Antiinflamasi Drug*), ibuprofen. Ibuprofen memiliki indikasi sebagai analgesik, mengurangi rasa sakit ringan hingga *moderate*, dapat juga digunakan sebagai antipiretik untuk menurunkan suhu badan dan sebagai antiradang untuk pengobatan rematik. NSAID dapat meningkatkan tekanan darah dan mengganggu efek penurunan obat antihipertensi. Bahkan kenaikan kecil tekanan darah akibat terapi dengan NSAID dapat meningkatkan risiko kardiovaskular secara signifikan, jika dikonsumsi dalam waktu yang lama (Kulkarni, Bora, Sirisha, & Saji, 2013). NSAID yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen, piroxicam, dan asam mefenamat. Interaksi farmakodinamik dengan obat ini adalah antagonis. Obat NSAID dapat mengurangi efek vasodilator akibat untuk penurunan sintesis prostaglandin di ginjal,

sehingga mempengaruhi homeostasis cairan, mengurangi efek antihipertensi, dan mungkin menyebabkan disfungsi ginjal. Interaksi harus dipantau, Interaksi harus dipantau, termasuk efek antihipertensi yang dihasilkan, dan fungsi ginjal harus diperiksa secara berkala untuk mencari tanda-tanda gangguan ginjal(Davies & O'Mahony, 2015)(Vesna Bacic-Vrca et al 2010).

Untuk mengantisipasi adanya kejadian yang tidak diinginkan berupa interaksi obat, bisa dialihkan ke terapi NSAID yang paling aman untuk pada pasien geriatri adalah parasetamol. Dalam penelitian ini hanya sedikit yang menerima parasetamol, sebagian besar diresepkan terapi NSAID seperti ibuprofen, piroxicam, natrium diklofenak. Pedoman penanganan gangguan degeneratif sendi paling merekomendasikan parasetamol analgesik lini pertama yang sesuai untuk nyeri ringan sampai sedang. Penggantian NSAID dengan parasetamol mampu mencegah hipertensi arteri dan reaksi merugikan lainnya dari NSAID (Vesna Bacic-Vrca, et al 2010)

Jenis interaksi obat lainnya yang perlu diperhatikan adalah interaksi obat dengan tingkat keparahan *major*, yang dapat berpotensi mengancam nyawa atau mampu menyebabkan kerusakan permanen yaitu amlodipine dan simvastatin (12,73%). Kombinasi dua obat tersebut dapat menyebabkan efek obat antihipertensi berkurang karena adanya simvastatin. Amlodipine dapat meningkatkan efektivitas simvastatin dengan cara menurunkan laju metabolisme simvastatin, sehingga mengakibatkan peningkatan kadar obat maksimal, dan nilai AUC simvastatin. Pada dosis yang lebih tinggi, akan berpotensi terdapat risiko miopati, termasuk rhabdomyolysis. Pemantauan efek samping sangat diperlukan. Dapat juga dilakukan penggunaan obat alternatif hyperlipidemia lainnya yang risiko efek sampingnya minimal misalnya atorvastatin atau bisa juga dilakukan penurunan dosis simvastatin tidak boleh melebihi 20 mg / hari (Puspitasari et al., 2017)

Batasan dari penelitian ini adalah kurangnya informasi jumlah potensi interaksi yang sebenarnya mengakibatkan efek samping secara klinis. Diperlukan pemantauan interaksi obat potensial pada pasien lanjut usia dengan hipertensi secara prospektif, serta

pemantauan data klinis dan laboratorium pasien atau dilakukan penyesuaian dosis pada terapi obat antihipertensi.

KESIMPULAN

Potensi interaksi obat pada pasien geriatri yang menggunakan obat antihipertensi adalah sejumlah 55,81%, terhitung dari 129 pasien geriatri, 72 pasien yang masuk kriteria inklusi. Jenis interaksi obat berdasarkan derajat keparahan yang paling dominan adalah interaksi obat dengan tingkat keparahan *moderate* sejumlah 73 kejadian (66,36%), sedangkan ditinjau dari mekanisme interaksinya, yaitu hampir seluruh pasien jenis mekanisme interaksi obatnya adalah Farmakodinamik sejumlah 108 kejadian (98,2%).

DAFTAR PUSTAKA

- Babatsikou, F., & Zavitsanou, A. (2014). Epidemiology of hypertension in the elderly. *Health Science Journal*, 4(January 2010), 24–30.
- Benetos, A., Petrovic, M., & Strandberg, T. (2019). Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *American Heart Association*, 1045–1060. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>
- Budi Supraptia, Wenny Putri Nilamsari, Pharmasinta Putri Hapsari, Husna Arifatul Muzayana, H. F. (2014). Permasalahan Terkait Obat Antihipertensi pada Pasien Usia Lanjut di Poli Geriatri RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 1(2), 36–41.
- Davies, E. A., & O'Mahony, M. S. (2015). Adverse drug reactions in special populations - The elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(4), 796–807. <https://doi.org/10.1111/bcp.12596>
- Fadare, J. O., Ajayi, A. E., Adeoti, A. O.,

- Desalu, O. O., Obimakinde, A. M., & Agboola, S. M. (2016). Potential drug - drug interactions among elderly patients on anti - hypertensive medications in two tertiary healthcare facilities in Ekiti State ., *Sahel Medical Journal*, *19*, 1–6. <https://doi.org/10.4103/1118-8561.181896>
- Fangky Sandy Maindoka, Deby Mpila, G. C. (2017). Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Geriatri Rawat Inap Di Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Pharmacon*, *6*(3). <https://doi.org/10.35799/pha.6.2017.16889>
- Gradman, A. H., Basile, J. N., Carter, B. L., & Bakris, G. L. (2010). Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, *4*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.02.005>
- Harugeri, A., Joseph, J., Parthasarathi, G., Ramesh, M., & Guido, S. (2010). Prescribing patterns and predictors of high-level polypharmacy in the elderly population: A prospective surveillance study from two teaching hospitals in india. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, *8*(3), 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.06.004>
- Hines, L. E., & Murphy, J. E. (2011). Potentially Harmful Drug – Drug Interactions in the Elderly : A Review. *AJGP*, *9*(6), 364–377. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.10.004>
- Hussein, M. (2014). Assessment of Drug Related Problems Among Hypertensive Patients on Follow up in Adama Hospital Medical College, East Ethiopia. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*, *3*(2), 2–7. <https://doi.org/10.4172/2167-065x.1000122>
- Kulkarni, V., Bora, S. S., Sirisha, S., & Saji, M. (2013). A study on drug – drug interactions through prescription analysis in a South Indian teaching hospital. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, *4*(4), 141–146. <https://doi.org/10.1177/2042098613490009>
- Lionakis, N., Mendrinou, D., Sanidas, E., Favatas, G., Georgopoulou, M., Lionakis, N., ... Favatas, G. (2012). Hypertension in the elderly. *World Journal of Cardiology*, *4*(5), 135–147. <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i5.135>
- Puspitasari, A. W., Azizahwati, A., & Hidayat, A. Y. U. R. (2017). ANALYSIS OF POTENTIAL DRUGS INTERACTION ON ANTIHYPERTENSION DRUGS PRESCRIPTION IN COMMUNITY HEALTH CENTER OF SUKMAJAYA DISTRICT IN PERIOD OF JUNE-NOVEMBER 2015. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *10*(5), 1–5.
- Robert L. Maher Jr, Joseph T. Hanlon, E. R. H. (2013). Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly Robert. *NIH*, *13*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660.Clinical>
- Roque, P., Neto, O., Nobili, A., Pereira, D., Júnior, D. L., Pilger, D., & Molino, C. (2012). Incidence and Predictors of Adverse Drug Reactions Caused by Drug-Drug Interactions in Elderly Outpatients : A Prospective Cohort Study. *J Pharm Pharmaceut Sci*, *15*(2), 332–343.
- Vesna Bacic-Vrca, Srecko Marusic, Viktorija Erdeljic, S. F., & Nives Gojo-Tomic, D. R. (2010). The incidence of potential drug – drug interactions in elderly patients with arterial hypertension The incidence of potential drug – drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci*, *32*(May 2014), 815–821. <https://doi.org/10.1007/s11096-010-9442-5>