

**REVIEW: PENGGUNAAN METODE *DEFINED DAILY DOSE* DALAM
PENELITIAN POLA PEMANFAATAN OBAT-OBAT ANTIHIPERTENSI**

Herlina Herlina, Muchtaridi Muchtaridi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl.Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
herlinaaa03@gmail.com

ABSTRAK

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri secara persisten. Prevalensi hipertensi di Indonesia sesuai data RISKESDAS 2013 adalah sebesar 25,8%. Menurut *American Heart Association* (AHA) penduduk Amerika menderita hipertensi mencapai angka 74,5 juta jiwa yang berusia diatas 20 tahun. Dengan persentase 10% hipertensi sekunder dan 90% hipertensi primer. Banyak pasien hipertensi memiliki tekanan darah tidak terkontrol meskipun obat-obatan yang efektif banyak tersedia. Maka untuk *monitoring* dan evaluasi digunakan metode ATC/DDD. Dengan menggunakan metode ATC/DDD didapatkan presentasi dan perbandingan statistik konsumsi obat antihipertensi di tingkat internasional dan lainnya.

Kata Kunci: *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC), Defined Daily Dose (DDD), Drug Utilization (DU), Hipertensi, Obat Anti Hipertensi*

ABSTRACT

Hypertension is persistent elevation of arterial blood pressure. Prevalence of hypertension in Indonesia amounted to 25.8% in accordance with Riskesdas 2013 data. According to the American Heart Association (AHA) Americans aged over 20 years suffering from hypertension have reached up to 74.5 million people with a 10% of secondary hypertension and 90% of primary hypertension. Many hypertensive patients have uncontrolled blood pressure even though effective drugs are widely available. So for monitoring and evaluation used ATC / DDD method. This method obtained comparison consumption of drug statistics at International and other levels also the presentation.

Keywords: *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC), Defined Daily Dose (DDD), Drug Utilization (DU), Hypertension, Anti Hypertension Drug*

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri secara persisten (Wells, et al., 2009). Menurut Menkes RI hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah peningkatan tekanan darah lebih dari 140 mmHg untuk sistolik dan lebih dari 90 mmHg untuk diastolic pada pengukuran dua kali berturut-turut berselang lima menit dengan keadaan cukup istirahat (Kemenkes RI, 2014).

Hipertensi merupakan silent killer dimana gejala dapat bervariasi pada masing-masing individu dan hamper sama dengan gejala pengakit lainnya. Gejala-gejala itu adalah sakit kepala ditengkuk, vertigo, jantung berdebar-debar, mudah lelah, penglihatan kabur, tinnitus dan mimisan (Kemenkes RI, 2014).

Hipertensi yang berlangsung dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan gagal ginjal, penyakit

jantung coroner dan menyebabkan stroke (Kemenkes RI, 2014). Efektivitas dari terapi dengan antihipertensi pada pasien penderita tekanan darah tinggi dilihat dari tekanan darahnya yaitu dapat menurunkan tekanan darah (Ferbiyanti, et al., 2014).

Sebagian besar pasien memerlukan dua atau lebih banyak obat antihipertensi untuk mencapai kontrol tekanan darah. Kombinasi tetap antihipertilitas (ACEi atau ARB dengan diuretik atau CCB) memungkinkan terapi kombinasi dengan kepatuhan pasien yang lebih tinggi dan dengan demikian kontrol hipertensi lebih baik dibandingkan dengan pemberian beberapa obat (Neugut, et al., 2011).

Hasil penelitian Jainaf et al. (2015) berlawanan dengan hasil yang dijabarkan oleh penelitian Tomas et al. (2016) tentang faktor usia menyatakan bahwa hipertensi lebih umum pada subjek laki-laki (61,7%) dibandingkan dengan subyek perempuan (38,3%). Studi dikonfirmasi dengan satu studi India sebelumnya (Jhaj, et al., 2001) pada subjek hipertensi yang melaporkan jumlah subyek pria sebagai 51% dan subyek perempuan 49% dan studi lain India (Jainaf, et al., 2014) mengungkapkan bahwa jumlah pria adalah 52% dan wanita 48% pada subjek hipertensi. Rachana dkk. (2014) mengungkapkan bahwa dari 300 resep, hipertensi lebih prevalen pada subyek laki-laki (55%) dan subyek perempuan (45%). Namun dalam laporan (Lee, et al., 1997) pada subjek hipertensi,

wanita (57%) dan pria (43%) menderita hipertensi dalam penelitian yang dilakukan di Hong Kong begitu pun dengan penelitian dari Billa et al. (2015) yang menyatakan subjek hipertensi wanita (58%) dan pria (42%) mendukung penelitian Tomas et al. (2016).

POKOK BAHASAN

Metode ATC/DDD

Metodologi WHO ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose) mengubah jumlah fisik obat (kapsul, botol, dan inhaler) ke dalam satuan ukuran standar (didefinisikan sebagai dosis harian). Ini memungkinkan peneliti untuk menilai kecenderungan dalam konsumsi obat dan untuk melakukan perbandingan antara kelompok populasi (PMPRB, 2010).

World Health Organization/WHO mendefinisikan *Defined Daily Dose* (DDD) adalah metrik internasional yang diterapkan secara luas yang mengubah jumlah fisik obat-obatan (kapsul, botol, inhaler, dll.) ke dalam satuan ukuran standar. DDD beserta dengan klasifikasi obat ATC membentuk suatu sistem yang, jika diterapkan dengan benar, dapat menjadi alat yang kuat untuk menganalisis pola pemanfaatan obat dan kualitas penggunaan obat dan hasil (PMPRB, 2010).

DDD adalah teknik pengukuran yang telah ditetapkan, didefinisikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata yang

diasumsikan per hari untuk obat yang digunakan untuk indikasi utamanya pada orang dewasa (PMPRB, 2010).

Tujuan Metode ATC DDD

Penelitian dengan metode ATC/DDD dianggap sebagai studi evaluasi berdasarkan resep yang baik dan penelitian ini digunakan sebagai salah satu cara sistematis untuk rasionalitas dan penilaian pemanfaatan obat, yang bertujuan untuk mengukur rasionalitas yang dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas (Jainaf, et al., 2015).

Studi pemanfaatan obat, yang mengevaluasi dan menganalisis (Fowad, et al., 2012) hasil medis, sosial dan ekonomi dari terapi obat lebih bermakna, dan mengamati resep dokter dengan tujuan untuk menyediakan obat secara rasional. Penelitian pemanfaatan obat merupakan bagian penting dari farmakoepidemiologi karena menggambarkan sejauh mana sifat dan penentu dari adanya obat (Ushadevi, et al., 2013). Data pemanfaatan obat diperlukan untuk menganalisis biaya perolehan obat tahunan, suplai obat untuk subjek, obat-obatan di atas atau di bawah pemanfaatan, harga harga obat, analisis dan penggunaan konsumsi biaya. Metodologi terapi anatomis (ATC) dan definisikan dosis harian (DDD) merupakan alat yang paling penting untuk mengukur penggunaan obat, berbagai terapi obat dan membandingkan konsumsi biaya obat anti-hipertensi dan meningkatkan praktik

penggunaan obat di fasilitas / kawasan kesehatan (Jainaf, 2015).

Perhitungan DDD

Perhitungan yang digunakan untuk menentukan penggunaan obat adalah sebagai berikut (Jainaf, et al., 2015); (Ushadevi, et al., 2013).

$$\begin{aligned} \text{Drug usage [DDD]} &= \frac{\text{banyaknya penggunaan} \times \text{jumlah obat per satuan mg}}{\text{DDD yang direkomendasikan WHO}} \\ \text{DDD/1000 jiwa/hari} &= \frac{\text{Jumlah dosis} \times \text{kekuatan dosis yang diresepkan}}{\text{DDD} \times \text{Masa studi} \times \text{total sampel}} \times 1000 \end{aligned}$$

Untuk studi DDD pasien rawat inap perlu dilakukan perhitungan laju inap dan DDD/100 rawat inap dengan rumus sebagai berikut (Jainaf, et al., 2015):

$$\begin{aligned} \text{Laju rawat inap} &= \frac{\text{Total hari rawat inap pada periode tertentu} \times 100}{\text{Kamar yang tersedia} \times \text{Masa studi}} \\ \text{DDD/100 rawat inap} &= \frac{\text{jumlah dosis selama masa period (mg)} \times 100}{\text{DDD (mg)} \times \text{masa studi} \times \text{Jumlah Kamar} \times \text{laju rawat inap}} \end{aligned}$$

Interpretasi Hasil dengan DDD

Pasien Rawat Jalan

Ukuran DDD/ 1000 jiwa per hari umumnya digunakan untuk obat yang digunakan dalam pengobatan kondisi kronis. Hasil dari 10 DDD per 1000 penduduk per tahun ditafsirkan sebagai berikut: dalam kelompok perwakilan dari 1000 penduduk, 10 DDD obat tersebut digunakan, rata-rata, pada hari tertentu dari tahun yang dianalisis (PMPRB, 2010).

Pasien Rawat Inap

Ukuran DDD per 100 rawat inap diterapkan dalam analisis penggunaan obat

di rumah sakit. Hasil dari 10 DDD per 100 rawat inap adalah setara dengan 10% dari pasien rawat inap yang menerima obat, rata-rata, setiap hari (PMPRB, 2010).

Golongan Obat Antihipertensi

Obat Antihipertensi dibagi menjadi beberapa golongan yaitu diuretik, ACEi (*Angiotensin-converting enzyme inhibitor*), ARB (*Angiotensin II Receptor Antagonis*), CCB (*Calcium Channel Blocker*), β -Blockers, α 1-Receptor Blockers, *Direct Renin Inhibitor*, *Central α 2-Agonists*, *Reserpin*, *Direct Arterial Vasodilators*, dan *Postganglionic Sympathetic Inhibitors* (Wells, 2009). Obat yang umumnya diresepkan dari berbagai penelitian hanya beberapa obat seperti diuretik, ACE inhibitor, ARB, CCB, β -Blockers.

Diuretik

Pedoman JNC 7 yang merekomendasikan penggunaan diuretik sebagai baris pertama (Chobanian, et al., 2003). Salah satu alasan kurangnya penggunaan diuretik yang terlihat dalam penelitian Billa et al. (2015) adalah bahwa diuretik seperti tiazid mengurangi toleransi glukosa pada penderita diabetes, menyebabkan dislipidemia dan hipokalemia.

Diuretik thiazides adalah dasar terapi antihipertensi. Mereka direkomendasikan sebagai farmakoterapi awal pada pasien yang lebih tua dengan stadium I atau II hipertensi, atau dalam kombinasi dengan

obat antihipertensi lainnya pada pasien dengan hipertensi berat.

ACE inhibitor

Efek menguntungkan dari ACEi pada pasien hipertensi telah didokumentasikan dengan baik dan dalam pedoman NICE Inggris mereka direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien hipertensi di bawah 55 tahun (NICE, 2011). ACEi tidak hanya menurunkan tekanan darah, tetapi juga memiliki efek vasoprotektif, antiaterogenic dan meningkatkan prognosis CVD, menurunkan insidensi infark miokard dan stroke (Perić, et al., 2014; Kažić and Ostojić, 2011).

Tidak ada perbedaan dalam khasiat telah didokumentasikan antara obat yang berbeda dalam kelompok ACEi, atau pedoman klinis yang mendukung ACEi tertentu (Tomas, et al., 2016).

ARB

Beberapa pedoman menunjukkan bahwa efikasi inhibitor ACE dan ARB adalah setara. Kedua golongan obat ini direkomendasikan untuk pasien dengan makroalbuminuria atau nefropati diabetik (Williams, et al., 2004) karena penurunan yang signifikan dalam semua penyebab kematian, kejadian kardiovaskular, dan perkembangan penyakit ginjal kronis (ESH/ESC, 2003). ARB juga diresepkan untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi batuk yang diinduksi oleh ACEi (Chobanian, et al., 2003).

CCB (*Calcium Canal Blockers*)

CCB juga banyak digunakan pada pasien hipertensi, amlodipine menjadi obat yang paling sering diresepkan. Penggunaan amlodipine juga meningkat di seluruh dunia, karena farmakokinetiknya yang menguntungkan (satu kali sehari dosis) dan efisiensi dalam mengendalikan hipertensi dan profilaksis angina pectoris (Mancia, et al., 2007; Markovic, et al., 2009).

Penggunaan CCBs mungkin terkait dengan karakteristik demografi untuk negara dengan penderita hipertensi berusia lebih dari 50 tahun, dan NICE (2011) merekomendasikan *calcium channel blocker* dalam pengobatan hipertensi pada orang yang berusia di atas 55.

β -Blockers

Penggunaan BBs yang lebih tinggi diamati pada orang di bawah 40, yang sesuai dengan pedoman nasional di Serbia, dimana BBs adalah obat pilihan dalam kasus hipertensi yang terkait dengan simpatik meningkat, sebagian besar pada orang yang lebih muda. Penggunaan BBs yang lebih rendah pada populasi yang lebih tua mungkin disebabkan oleh fakta bahwa banyak komorbiditas pada populasi lanjut usia merupakan kontraindikasi untuk penggunaan obat-obatan ini (Tomas, et al., 2016).

Pelindung kardio dan efek antihipertensi dari kelas obat ini membenarkan penggunaan yang jauh lebih besar pada pasien. Beta blocker

mengurangi tingkat kematian ketika digunakan untuk pencegahan primer dan sekunder infark miokard dan insufisiensi jantung kronis (Mancia, et al., 2007; Every, et al., 2004). Panduan pengobatan hipertensi JNC-VIII yang diperbarui yang merekomendasikan β -blocker hanya sebagai terapi alternatif garis selanjutnya mencegah penggunaan β -blocker yang telah dikaitkan dengan risiko diferensial untuk kejadian kardiovaskular (Jansen, et al., 2012).

Hasil Analisis Penggunaan Obat Antihipertensi

Hasil yang dianalisis dari beberapa literatur terhadap penggunaan obat antihipertensi menunjukkan:

1. Hasil yang ditunjukkan pada penelitian Mendelson G et al. (1999) di mana obat yang paling sering diresepkan adalah diuretik, sedangkan calcium channel blocker diresepkan hanya 16%.
2. Pada tahun 2010, dari total volume obat antihipertensi, pasien rawat jalan pada penelitian yang dilakukan oleh Vellickovic-Radovanovic et al. (2010) paling banyak menggunakan ACEi, terutama enalapril. Hal ini dapat dijelaskan dengan pelebaran indikasi untuk digunakan dalam hipertensi, nefropati diabetik, gagal jantung, dll. Dalam dekade terakhir ACEi menjadi salah satu obat terpenting dalam kardiologi, dengan mempertimbangkan efek protektif kardio dan renoprotektif.

- Beta adrenergic receptor blockers adalah kelas obat kardiovaskular dengan konsumsi sebesar 39,1% (33,46 / 46,56 DID) dari 2003-2007 menempati kedudukan kedua setelah enalapril. Cardioselective beta blocker, atenolol dan metoprolol adalah obat yang paling diresepkan. Data Vellickovic-Radovanovic et al. (2010) juga mengkonfirmasi penggunaan obat antihipertensi dengan rasio biaya / efektivitas terbaik (diuretik dan beta blocker).
3. Pada tahun 2011, Aronow et al (2011) menekankan bahwa terapi awal jika mungkin harus diuretik dan jika kelas lain diresepkan sebagai lini pertama, obat kedua harus selalu diuretik.
 4. Obat penghambat saluran kalsium adalah kelompok obat yang paling sering diresepkan untuk hipertensi dalam penelitian Shah et al. (2012) seperti juga dalam penelitian serupa yang dilakukan di Ahmedabad, (Patel, et al., 2002) meskipun pedoman baru-baru ini menunjukkan bahwa diuretik tiazid harus menjadi obat pilihan pertama untuk pengobatan hipertensi pada lansia (dengan *calcium channel blockers* menjadi obat pilihan kedua) (Satoskar, et al., 2007).
 5. Pada tahun 2012, *Republic Fund for Health Insurance Serbia* (2012) menyatakan dokter di Serbia meresepkan sejumlah besar fisinopril dan cilazapril dengan harga dua kali lebih tinggi per DDD daripada enalapril. Alasan untuk meresepkan ACEi yang lebih mahal meskipun tidak ada manfaat klinis yang terbukti mungkin merupakan kombinasi kecenderungan dokter untuk menggunakan berbagai macam obat, kecenderungan terhadap obat-obatan baru dan kampanye pemasaran farmasi (Heagerty, 2006).
 6. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wu et al. (2011) menyatakan CCB dan BB adalah obat antihipertensi yang paling sering diresepkan untuk pasien hipertensi tanpa komplikasi.
 7. Pada beberapa penelitian seperti Billa et al. (2015), Mohd et al. (2012) dan Cheng (2011) konsumsi diuretik sangat rendah sedangkan Pedoman nasional maupun internasional menyatakan keunggulan dan efektivitas diuretik dalam pengobatan hipertensi untuk geriatric.
 8. Pada penelitian yang dikemukakan oleh Fowad et al. (2012) menyatakan dari 192 pasien rawat inap menderita hipertensi pola persepsian yang didapatkan diuretik sebesar 42,2% yang terbesar dan yang terkecil adalah $\alpha 1$ – blocker dengan nilai 9,4%.
 9. Penelitian berikutnya yang dilakukan oleh Huang et al. (2013) ditemukan DID tertinggi untuk CCB (34,6%) dan ARB (16,9%) menempati urutan kedua.

- Peningkatan tahunan rata-rata terbesar adalah ARB (22,1%) dan ACEi (4,5%).
10. Hasil serupa juga ditunjukkan oleh penelitian Joel et al. (2014) dengan amlodipin sebesar 33 DDD/100 rawat inap.
 11. Penelitian lain oleh Jhaveri et al (2014) dengan amlodipin sebesar 29 DDD/100 rawat inap.
 12. Hasil penelitian Jainaf et al (2015) menyajikan ACE inhibitor yang paling sering diresepkan dan amlodipine adalah obat yang tertinggi dikonsumsi di bangsal internal. Total konsumsi ACEi – Ramipril dan enalapril sebesar 670,55 DDD dan amlodipine 32,55 DDD/100 rawat inap.
 13. Pada tahun 2016, penelitian yang dilakukan oleh Tomas et al. (2016) ACEi adalah kelompok obat yang paling umum digunakan, digunakan 3 kali lebih banyak daripada CCB, 5 kali lebih banyak daripada BBs dan 20 kali lebih banyak daripada diuretik. Penggunaan ACEi yang luas juga mencerminkan profil DU90% - dari 16 obat dalam DU90%, 9 adalah ACEi. Amlodipine menempati kedudukan pertama dengan nilai DDD sebesar 18,5% sedangkan kedudukan kedua dan ketiga ditempati oleh Ramipril dan enalapril dengan nilai DDD sebesar 13,9% dan 13,6%.
 14. Pada tahun 2016, penelitian yang dilakukan oleh Destiani dkk (2016)

menunjukkan bahwa penggunaan obat antihipertensi pada pasien rawat jalan dengan resep sejumlah 4.179 adalah amlodipin menempati kedudukan pertama dengan nilai DDD/1000 sebesar 171,8 sedangkan kedudukan kedua dan ketiga ditempati oleh irbesartan dan Captopril dengan nilai DD/1000 sebesar 47,38 dan 40,74.

Prospektif dan Peluang Masa Depan

Dengan metode ATC/DDD dapat mengetahui presentasi dan perbandingan statistik konsumsi obat antihipertensi di tingkat internasional dan lainnya. Setiap apotek yang menerima persepsan obat antihipertensi sebaiknya melakukan evaluasi menggunakan metode ATC DDD ini. Semua obat antihipertensi termasuk golongan obat keras artinya dalam setiap pembeliannya membutuhkan resep maka pengeluaran obatnya pun harus dimonitoring disesuaikan dengan standard yang sudah ditetapkan oleh WHO, jika terdapat kejanggalan dapat dijadikan evaluasi oleh pihak apotek terkait dengan alasan terjadinya kelebihan penggunaan obat tertentu. Sebagian besar dari hasil analisis resep dari penelitian sebelumnya didapatkan penggunaan obat antihipertensi paling banyak adalah amlodipin maka dapat juga dijadikan evaluasi untuk bagian gudang agar tidak kekurangan stok.

SIMPULAN

Evaluasi dan monitoring obat antihipertensi dengan mengetahui pola penggunaan dan persebaran. Metode yang digunakan adalah ATC/DDD yang direkomendasikan oleh WHO. Penggunaan obat antihipertensi dihitung per tahun dengan menggunakan satuan DDD/1000 pasien rawat jalan atau DDD/100 pasien rawat inap.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Muchtaridi, M.Si., Ph.D., Apt. sebagai dosen pembimbing yang telah membantu penulis selama proses pengerjaan *review* jurnal.

DAFTAR PUSTAKA

- Aronow W.S.F.J. 2011. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Diambil kembali dari <http://circ.ahajournals.org/content/123/21/2434.long> [Diakses pada 9 Juni 2018].
- Billa, G. S. 2015. A Prospective Drug Utilization Study in Geriatric Hypertensive Patients in a Tertiary Care Hospital, Mumbai. *British Journal of Medicine & Medical Research* 5(2), 178-190.
- Cheng, H. 2011. Prescribing pattern of antihypertensive drugs in a general hospital in central China. *Int J Clin Pharm*, 33(2), 215-20.
- Chobanian A.V.B.G. 2003. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289(19), 2560-72.
- Destiani, D. P. et al. 2016. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Rawat Jalan di Fasilitas Kesehatan Rawat Jalan pada Tahun 2015 dengan Metode ATC/DDD. *Farmaka*, 14(2), 1-8.
- ESH/ESC. 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 21, 1011-1053.
- Every, M.J.H.P. 2004. Beta-blocker underused in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann Pharmacother*, 38, 286-293.
- Febriyana, R. M. 2014. Analisis Farmakoeкономи Saintifikasi Jamu Antihipertensi, Antihiperqlikemia, Antihiperkolesterolemia dan Antihiperurisemia. *IJPST*, 1(2), 39-46.
- Fowad, K.M.A. 2012. Antihypertensive Medication Prescribing Patterns in a University Teaching Hospital in South Delhi. *IJPSR*, 3(7), 2057-2063.
- Heagerty, A. 2006. Optimizing hypertension management in clinical practice. *J Hum Hypertens*, 20(11), 841-9.
- Huang, L.-Y. W.-Y.-C.-C.-L.-S. 2013. Pattern analysis and variations in the utilization of antihypertensive drugs in Taiwan: a six-year study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17, 410-419.
- Jainaf Nachiya RAM, P. S. 2014. Identification and categorization of drug related problems in hypertensive subjects associated with CHD at tertiary care teaching hospital. An observational prospective study. *Indo. Am. J. Pharm. Sci*, 4(4), 2196-2204.
- Jainaf Nachiya, R. A. 2015. Study on drug utilization pattern of antihypertensive medications on out-patients and inpatients in a tertiary care teaching hospital: A

- cross sectional Study. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 9(11), 383-396.
- Jansen L, B. J.-C. 2012. Beta Blocker use and Colorectal Cancer Risk: Population-based case-control study. *Cancer*, 118, 2911-9].
- Jhaj R, G. N. 2001. Prescribing patterns and cost of antihypertensive drugs in an internal medicine clinic. *Indian Heart J*, 53(3), 323-327.
- Jhaveri BN, P. T. 2014. Drug Prescribing pattern and pharmaco-economic analysis in geriatric medical in-patients of a tertiary care hospital of India. *J. Pharmacol. Pharmacother*, 5, 15-20.
- Joel Juno J., N. D. 2014. Drug Prescribing pattern of Antihypertensive in a Tertiary Care Hospital in South India. *World J. Pharm. pharmaceutical sci*, 3(10), 1094-1099.
- Kažić T, O. M. 2011. *Cardiovascular drugs: Handbook for Therapy*. Beograd: Integra.
- Kemenkes RI. 2014. *Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI Tentang Hipertensi*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Lee PK, L. R. 1997. A prescription survey in a hospital hypertension outpatient clinic. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 44(6), 577-582.
- Mancia G., D. B. 2007. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 25, 1751-1762.
- Markovic-Pekovic V., S.-S. S. 2009. Utilization of cardiovascular medicines in Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, 5 years study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 18, 320-326.
- Mendelson G, N. J. 1999. Drug treatment of hypertension in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc*, 47(5), 597-9.
- Mohd AH, M. U. 2012. A study on prescribing patterns of antihypertensives in geriatric patients. *Perspect Clin Res*, 3(4), 139-42.
- Neugut AI, S. M. 2011. Association Between Prescription Co-Payment Amount and Compliance With Adjuvant Hormonal Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 29(18), 2534-42.
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). 2011. Diambil kembali dari Clinical guideline 127- Hypertension Clinical management of primary hypertension in adults: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf> [Diakses pada 9 Juni 2018].
- Patel VJ, M. S. 2002. Drug use pattern of antihypertensive drugs in outdoor patients of a teaching hospital. *Guj Med J*, 59, 41-3.
- Perić D, M. D. 2014. Use of ACE-Inhibitors in Serbia in 2009 and 2010. *Hosp Pharmacol*, 1(3), 122-9.
- PMPRB. 2010. Use of the World Health Organization Defined Daily Dose in Canadian Drug Utilization and Cost Analyses. Diambil kembali dari Patented Medicine Prices Review Board: www.pmprb-cepmb.gc.ca/cmfiles/npduis/NPDUIS-WHO-DDD-e.pdf [Diakses pada 9 Juni 2018].
- Rachana PR, A. H. 2014. Anti-hypertensive Prescribing Patterns and Cost analysis for Primary Hypertension. A Retrospective study. *J. Clin. Diagnostic Res*, 8(9), HC19-HC22.
- Republic Fund for Health Insurance Serbia. 2012. List A - List of prescription drugs Issued at the expense of compulsory health insurance. Diambil kembali dari http://www.rfzo.rs/download/04022013_Lista%20A.pdf [Diakses pada 9 Juni 2018].
- Satoshkar RS, B. S. 2007. *Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 20 th ed. Mumbai: Popular Prakashan Private Limited.

- Shah, R. B. 2012. Drug utilization pattern among geriatric patients assessed with the anatomical therapeutic chemical classification / defined daily dose system in a rural tertiary care teaching hospital. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis*, 2(3), 258-65.
- Tomas, A. Z. 2016. Patterns of prescription antihypertensive drug utilization and adherence to treatment guidelines in the city of Novi Sad. *VOJNOSANITETSKI PREGLED*, 73(6), 531–537.
- Ushadevi KH, R. S. 2013. Drug use evaluation of antihypertensive medications in outpatients in a secondary care hospital. *Asian J. Pharmaceutical Clin. Res.*, 6(2), 0974-2441.
- Vellickovic-Radovanovic, R. 2010. Antihypertensive drugs utilisation and educational activities. *Central European Journal of Medicine* 5(5), 627-635.
- Wells, B. G. 2009. *Pharmachotherapy Handbook*, 7th Edition. New York: McGraw-Hill.
- William, S B, P. N. 2004. BHS Guidelines Working Party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management. *Br Med J*, 328, 634-640.
- Wu CJ, L. K. 2011. Assessment of reasons for not intensifying antihypertensive treatment in the Taiwanese population. *J Formos Med Assoc*, 110, 768-774.