

Interaksi obat potensial pada pasien usia lanjut

Hijra Novia Suardi, Suryawati Suryawati, Vera Dewi Mulia

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh
Email: hijra_novia@unsyiah.ac.id

Abstrak. Interaksi obat beresiko terjadi pada kelompok usia lanjut karena penggunaan jumlah obat yang banyak (polifarmasi). Resiko interaksi obat ini dapat meningkat karena perubahan anatomi dan fisiologi tubuh yang menyebabkan penurunan fungsi dari organ yang terlibat dalam proses absorpsi, metabolisme, distribusi dan ekskresi obat. Artikel ini memaparkan beberapa interaksi obat potensial akibat penggunaan lebih dari satu obat pada saat yang bersamaan. Interaksi obat tersebut meliputi penggunaan warfarin, ACE-inhibitor dan digoxin. These drug interactions include the use of warfarin, ace inhibitors and digoxin.

Kata kunci : Interaksi obat, usia lanjut, warfarin, ace-inhibitors, digoxin

Abstract. The risk of drug interactions occurs the elderly group because of the use large amounts of drugs (polypharmacy). The risk of drug interactions can increase due to changes in the anatomy and physiology of the body that cause decreased function the organs involved the absorption, metabolism, and excretion of drugs. This article describes some of the potential drug interactions that result from using more than one drug the same time.

Keywords: drug interaction, elderly, warfarin, ace-inhibitors, digoxin

Pendahuluan

Interaksi obat merupakan suatu keadaan yang terjadi bila satu obat yang diberikan bersama dengan obat lainnya menyebabkan perubahan efek salah satu obat.. Interaksi obat dapat menyebabkan penurunan efikasi terapeutik dan efek samping yang dapat membahayakan pasien. Interaksi obat mengakibatkan morbiditas pasien dan meningkatkan kunjungan instalasi darurat rumah sakit, perawatan, serta rawat ulang di rumah sakit. Morbiditas pasien yang disebabkan oleh interaksi obat diantaranya perdarahan gastrointestinal, disfungsi renal, ketidakseimbangan elektrolit, hipertensi, hipotensi, bradikardi, aritmia, toksisitas obat, dan penurunan efek obat.¹ Namun demikian, sebagian besar interaksi obat dapat di prediksi, dicegah dan diminimalisasi dengan pemahaman yang baik tentang farmakodinamik dan farmakokinetik obat, sehingga pasien mendapat manfaat yang penuh dari obat yang digunakan.

Terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat yang berhubungan dengan factor farmakokinetik dan farmakodinamik akibat penurunan usiadiantaranya penurunan fungsi renal/hepatik, gangguan metabolik atau endokrin (misal: obesitas, hipotiroidisme, hipoproteinemia).² Faktor lain misalnya adanya polifarmasi, penggunaan obat dengan indeks terapeutik yang sempit (misal: warfarin, digoksin), kondisi medis akut (misal: dehidrasi, infeksi), farmakogenetik, dan jenis kelamin perempuan.³

Suatu penelitian memperlihatkan bahwa risiko interaksi obat meningkat dengan bertambahnya usia dan

peningkatan terbesar terjadi pada pasien berumur diatas 75 tahun.⁴ Studi lain yang melibatkan 1601 pasien usila rawat jalan di enam negara di Eropa menemukan bahwa 46% pasien memiliki paling sedikit satu potensi interaksi obat yang signifikan secara klinis, dan 10% diantaranya termasuk interaksi obat dengan derajat berat.²

Banyak pasien usila yang masuk ke RS akibat toksisitas obat disebabkan pemberian obat-obat yang telah diketahui interaksinya, padahal beberapa interaksi obat tersebut dapat dicegah kejadiannya. Hal ini tampak dari hasil suatu penelitian yang dilakukan di Kanada selama 7 tahun (1994-2000) untuk mengevaluasi persepsian obat pada pasien usila yang masuk ke RS akibat toksisitas obat gliburid, digoksin, dan penghambat ACE. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa pada pasien hipoglikemi yang menggunakan gliburid ternyata jumlah pasien yang juga diterapi dengan kotrimoxazol 6 kali lebih banyak dibanding yang lainnya.. Jumlah pasien yang masuk dengan toksisitas digoksin dan telah mulai diterapi dengan klaritromisin pada minggu sebelumnya 12 kali lebih banyak. Sedangkan jumlah pasien yang mendapat penghambat ACE dan masuk ke RS akibat hiperkalemia ditemukan 20 kali lebih banyak juga diterapi dengan diuretik hemat kalium sejak minggu sebelumnya.⁵ Hal ini memperlihatkan bahwa pengendalian terjadinya interaksi obat pada pasien usila masih belum optimal.

Interaksi obat potensial pada usia lanjut

Pada populasi geriatrik, obat yang paling sering menimbulkan efek samping adalah obat psikotropik dan obat kardiovaskular. Hal ini mungkin disebabkan karena

obat dalam golongan ini banyak yang memiliki indeks terapeutik yang sempit.⁶

Dibawah ini ditampilkan beberapa interaksi obat yang sering terjadi pada usia lanjut dan memerlukan pengawasan yang lebih ketat (tabel 1).

Tabel 1. Interaksi Obat yang Sering Terjadi¹

Obat 1	Obat 2	Potential outcome
Penghambat ACE	Spironolakton & preparat kalium NSAID	Hiperkalemia, Hiperkalemia, penurunan fungsi ginjal
Warfarin	Fenilbutazon, NSAIDs (termasuk aspirin), metronidazol, sulfonamid, makrolid, kuinolon, statin	Meningkatkan efek warfarin, perdarahan
Warfarin	Barbiturat, karbamazepin, rifampin,	Menurunkan efek warfarin
Aspirin	NSAID	Peningkatan risiko ulkus peptikum
Siprofloksasin	Olanzapin	Siprofloksasin menghambat CYP1A2 sehingga meningkatkan konsentrasi plasma olanzapin
Digoksin	Furosemid, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil	Hipokalemia meningkatkan risiko intoksikasi digoksin Meningkatkan risiko intoksikasi digitalis
Digoksin	Sukralfat	Menurunkan absorpsi digoksin sehingga menurunkan efeknya
Verapamil	Atenolol	Bradikardi dan hipotensi
Antihipertensi	Vasodilator antipsikotik antidepresan NSAID	Hipertensi postural
Antidepresan	Penginduksi enzim (rifampin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)	Efek antidepresan menurun
Kortikosteroid	NSAID (termasuk aspirin)	Ulkus peptikum
Propranolol	Simetidin	Meningkatkan efek propranolol, bradikardi

Pada tahun 2004, *the American Medical Directors Association* dan *the American Society of Consultant Pharmacist* membentuk suatu komite yang disebut *Multidisciplinary Medication Management Project* yang bertujuan mengidentifikasi 10 jenis interaksi obat paling berbahaya dari obat-obat yang sering digunakan pada kelompok usia dengan perawatan jangka panjang. Kesepuluh jenis interaksi yang penting itu adalah:^{2,7}

1. Warfarin – NSAID
2. Warfarin – Antibiotik golongan sulfa
3. Warfarin – Antibiotik golongan makrolid
4. Warfarin – Kuinolon
5. Warfarin – Fenitoin
6. ACEi – Suplemen kalium
7. ACEi – Spironolakton
8. Digoksin – Amiodaron
9. Digoksin – Verapamil
10. Teofilin – Kuinolon

Interaksi warfarin

Warfarin merupakan salah satu obat yang sulit untuk dikelola karena memiliki indeks terapeutik yang sempit dan harus dilakukan individualisasi dosis. Penambahan, penghentian atau perubahan dosis obat lain dapat mempengaruhi respon pasien terhadap warfarin.

Perdarahan berat sering terjadi, lebih kurang 1-5% kasus pertahun dan angka fatal mencapai 25-30%.⁸

Warfarin dan antiplatelet

Pemberian antiplatelet bersamaan dengan antikoagulan akan meningkatkan risiko perdarahan akibat gangguan hemostasis dan penghambatan pembentukan trombus. Beberapa antiplatelet juga dapat merubah metabolisme warfarin sehingga menyebabkan INR tidak stabil.⁸

Suatu studi klinis pada pasien yang menggunakan katup prostetik didapatkan pada pasien yang menerima warfarin dengan intensitas tinggi (target INR 3,0-4,5), penambahan aspirin 100 mg perhari akan meningkatkan kejadian perdarahan. Kejadian perdarahan juga akan meningkat pada kombinasi tersebut bahkan pada target INR 2-3.⁸ Studi lain dengan design retrospektif *case-control* yang dilakukan di Inggris menemukan bahwa peresepan aspirin dengan warfarin meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal dibandingkan pemberian masing-masing obat tanpa kombinasi (adjusted RR 6,48%, CI 4,25-9,87).⁹

Warfarin dan NSAID

NSAID dapat mempengaruhi kadar warfarin dalam plasma karena memiliki ikatan protein yang tinggi serta

mekanisme metabolisme yang sama melalui CYP450.¹⁰ Selain itu, NSAID juga menyebabkan terjadinya gastropati sehingga meningkatkan risiko terjadinya perdarahan pada pasien yang menggunakannya bersama dengan warfarin. Karena itu, kombinasi ini sebaiknya dihindari. Penghambat COX-2 yang selektif merupakan pilihan pada penggunaan kombinasi ini karena efek samping gastrointestinal yang minimal. Tetapi meskipun begitu saat ini telah didapatkan laporan bahwa celecoxib dan rofecoxib ternyata berinteraksi dengan warfarin sehingga menyebabkan ketidakstabilan INR.⁸

Suatu studi yang dilakukan di Korea memperlihatkan bahwa penambahan NSAID pada pasien yang sebelumnya telah menggunakan warfarin meningkatkan INR pada 39,8% pasien. Faktor risiko peningkatan INR pada penambahan NSAID ini antara lain: pasien yang mendapatkan dosis pemeliharaan warfarin >40 mg/minggu, pemberian secara bersamaan, penggunaan meloxicam, dan rendahnya nilai INR awal.¹⁰

Warfarin dan Antibiotik

Hampir semua antibiotik sebenarnya dapat mempotensiasi efek warfarin dengan menghambat flora intestinal yang memproduksi vitamin K. Tetap interaksi ini menjadi lebih nyata karena adanya mekanisme inhibisi metabolisme warfarin yang dimiliki oleh sejumlah antibiotik sehingga meningkatkan risiko perdarahan.¹¹

Sejumlah laporan kasus menggambarkan adanya interaksi nyata pada pemberian kombinasi fluorokuinolon dan warfarin. Interaksi ini terjadi karena fluorokuinolon menghambat enzim CYP hepatik pemetabolisme warfarin sehingga menurunkan metabolisme-nya dan meningkatkan respon warfarin. Tetapi data ini tidak sesuai dengan hasil penelitian prospektif lain yang dilakukan untuk melihat interaksi nyata antara fluorokuinolon dan warfarin. Meskipun kuinolon menurunkan klirens enansiomer R-warfarin hingga 32%, tetapi klirens enansiomer S-warfarin yang lebih poten dan memiliki aktivitas antikoagulan tidak mengalami perubahan. Sehingga interaksi ini tidak meningkatkan efek antikoagulan warfarin. Meskipun interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik antara fluorokuinolon dengan warfarin dari hasil studi tidak memiliki signifikansi klinis, tetapi karena adanya publikasi beberapa laporan kasus yang melaporkan adanya morbiditas akibat interaksi ini, maka para klinisi harus berhati-hati dalam penggunaan kombinasi tersebut dan memonitor dengan ketat.¹¹

Untuk mencegah terjadinya interaksi yang dapat berakibat fatal, pasien yang sedang mendapatkan terapi warfarin sebaiknya tidak diberikan antibiotik golongan fluorokuinolon, makrolid, metronidazol dan trimetoprim-sulfametoksazol, kecuali bila pemeriksaan INR dapat dimonitor setiap selang sehari. Antimikroba alternatif lain lebih direkomendasikan penggunaannya pada pasien ini.¹¹

Managemen interaksi warfarin

Identifikasi interaksi farmakokinetik yang melibatkan metabolisme warfarin (CYP2C9/1A2/3A4) terutama interaksi stereo-spesifik dengan isomer S-warfarin yang lebih poten (CYP2C9). Interaksi utama sebaiknya dicegah, khususnya untuk terapi jangka pendek dan digantikan dengan obat alternatif lain bila memungkinkan. Bila interaksi yang menyebabkan peningkatan INR tidak dapat dicegah, sebaiknya pertimbangkan penurunan dosis hingga 25-50% selama kombinasi digunakan dan beberapa hari setelah obat yang berinteraksi dihentikan.¹²

Strategi untuk meminimalisasi risiko perdarahan bila kombinasi ini tetap digunakan antara lain:^{2,10-12}

1. Kenali faktor risiko
Faktor risiko terhadap terjadinya perdarahan, antara lain: usia lanjut; target INR yang tinggi; penyakit serebrovaskular; riwayat perdarahan gastrointestinal atau ulserasi; gangguan hepar; gangguan ginjal; penyakit komorbid seperti gagal jantung, anemia, hipertensi, keganasan, dan diabetes; memiliki riwayat pribadi atau keluarga terhadap gangguan perdarahan.
2. Optimalisasi terapi warfarin
Untuk menurunkan perdarahan pada pasien yang menggunakan warfarin, terutama bila dikombinasi dengan antiplatelet adalah dengan meng-optimalkan penggunaan warfarin, dengan cara:
 - Menetapkan target INR yang tepat,
 - Durasi terapi yang tepat
Melakukan re-evaluasi rasio manfaat terhadap bahaya penggunaan warfarin. Durasi optimum harus disesuaikan untuk setiap individu.
 - Minimalisasi faktor risiko perdarahan
Kepatuhan pasien dalam minum obat dan monitoring harus diperhatikan. Selain itu, perlu pengawasan terhadap gaya hidup: konsistensi dalam konsumsi makanan yang mengandung vitamin K, minimalisasi konsumsi alkohol, hindari konsumsi minuman keras, dan mengurangi aktivitas yang dapat menyebabkan trauma.
 - Mengatur INR
Untuk mengontrol INR diperlukan pemeriksaan INR yang regular. Peningkatan 1 poin INR dapat meningkatkan risiko perdarahan hingga 54%. Frekuensi pemeriksaan dapat lebih pendek bila dilakukan penyesuaian dosis warfarin.
 - Antisipasi kemungkinan perdarahan

Interaksi ACE-inhibitor

ACE-inhibitor dan diuretik hemat kalium (atau suplemen kalium)

Kombinasi ACE-inhibitor dengan diuretik hemat kalium (spironolakton, eplerenon) dapat menyebabkan respon klinis yang berbahaya yaitu hiperkalemia berat, terutama bila terdapat faktor risiko yang penting pada pasien. ACE-inhibitor bekerja dengan menghambat angiotensin II yang menstimulasi sintesa dan sekresi aldosteron. Karena

sekresi aldosteron dihambat oleh ACE-inhibitor, maka terjadi peningkatan konsentrasi kalium dalam darah yang menyebabkan efek additif bila diberikan bersama obat lain yang juga meningkatkan kadar kalium, seperti spironolakton, yang bekerja dengan mengantagonisi aldosteron, dan intake suplemen kalium pada pasien.¹³

Suatu studi uji klinis melakukan observasi pada 1062 kasus penggunaan spironolakton dan inhibitor ACE (angiotensin-converting enzyme) untuk terapi pasien gagal jantung. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa risiko hiperkalemia pada pasien gagal jantung secara bermakna dikaitkan dengan penggunaan spironolakton jangka panjang.¹⁴

Terdapat beberapa kondisi yang dapat memicu hiperkalemia berat pada pasien gagal jantung yang diberikan spironolakton dan ACE-inhibitor atau AT1 Receptor Blocker (ARB), diantaranya: usia lanjut, dosis spironolakton >25 mg perhari, penurunan fungsi renal, dan diabetes mellitus tipe 2. Konsentrasi plasma kalium harus dimonitor secara berkala pada pasien-pasien dengan keadaan diatas. Para ahli merekomendasikan pemberian spironolakton tidak melebihi dosis 25 mg perhari atau diberikan selang sehari.¹⁵

ACE-inhibitor dan Aspirin

Luasnya penggunaan kombinasi ACE-inhibitor dan aspirin pada penderita gagal jantung telah menimbulkan kontroversi berkaitan dengan interaksi obat yang terjadi. Beberapa studi, diantaranya Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) dan Studies of Left Ventricular Dysfunction ((SOLVD) telah menemukan adanya penurunan efektivitas beberapa ACEi (termasuk kaptopril, enalapril, dan lisinopril) yang terjadi setelah penggunaan bersama aspirin. Secara teoritis hal ini beralasan karena kedua obat ini memiliki efek yang berlawanan terhadap prostaglandin. Prostaglandin memiliki dua komponen senyawa yang berbeda, yaitu prostasiklin, yang bersifat vasodilator dan antitrombotik, dan tromboxan, yang bersifat vasokonstriktor dan protrombotik. ACEi menyebabkan pelepasan vasodilator prostaglandin, sedangkan aspirin menghambat pelepasan prostaglandin melalui penghambatan terhadap sistem siklooksigenase. Karena itu, munculnya hipotesa bahwa pemberian kombinasi kedua obat ini akan menyebabkan berkurangnya efikasi ACEi.¹⁶⁻¹⁸

Studi-studi lain ternyata memperlihatkan hasil yang berbeda. Suatu studi yang dilakukan di Italia pada 822 pasien usila yang keluar dari RS dengan gagal jantung diberi aspirin saja atau ACEi saja atau kombinasi ACEi dan aspirin ternyata memperlihatkan bahwa *hazard ratio* pada pengguna kombinasi ini lebih rendah dibanding kelompok lain. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi negatif antara ACEi dengan aspirin pada pasien usila tidak terbukti.¹⁹

Berbagai studi dengan hasil yang berbeda membuat para klinisi harus tetap berhati-hati dalam penggunaan

kombinasi ini. Faktor kunci untuk memutuskan apakah pasien dengan penyakit jantung iskemik yang sedang diterapi dengan ACE inhibitor dapat dikombinasi dengan aspirin adalah derajat beratnya gagal jantung. Pada pasien sindroma iskemik yang lebih dominan dengan gagal jantung derajat ringan atau tidak terdapat gagal jantung, maka aspirin dapat diberikan. Tapi pada pasien dengan gagal jantung berat, sangat penting untuk mempertahankan integritas prostaglandin, sehingga pemberian aspirin digantikan dengan obat alternatif lain seperti klopidothromboplatelet inhibitor atau warfarin.¹⁸

Interaksi Digoksin

Konsentrasi digoksin di jaringan 100 kali lebih banyak dibandingkan di plasma. Hal ini menandakan bahwa digoksin adalah obat yang memiliki volume distribusi kecil. Amiodaron dapat menggeser ikatan protein plasma digoksin atau mengganggu ekskresi digoksin. Mekanisme ini belum diketahui dengan jelas. Tetapi keadaan ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi plasma digoksin yang memicu terjadinya toksisitas digoksin.²⁰

Studi pada tujuh pasien dengan atrial fibrilasi yang sedang mendapat terapi pemeliharaan digoksin sekitar 2 minggu. Dilakukan pengukuran konsentrasi digoksin selama 7 hari. Pada hari ke 3-7 ditambahkan amiodaron 200 mg yang diberikan 3 kali sehari untuk mengontrol aritmia refrakter. Pengukuran kadar digoksin meningkat secara progresif hingga sampai 69%. Empat pasien mengalami gejala yang mirip dengan toksisitas digoksin.²⁰ Studi farmakokinetik tentang kadar digoksin pada pemberian amiodaron-digoksin menyebabkan adanya kenaikan kadar digoksin yang signifikan pada penambahan amiodaron.²¹ Peningkatan kadar digoksin disebabkan karena amiodaron menghambat transport digoksin oleh P-Glycoprotein, sehingga klirens renal digoksin menurun dan konsentrasi digoksin dalam darah meningkat hingga dua kali lipat. Karena itu, sebaiknya kombinasi kedua obat ini harus dihindari. Bila tetap diberikan, maka diperlukan monitoring ketat konsentrasi kadar digoksin secara teratur dan menurunkan dosis digoksin hingga setengahnya.²²

Kesimpulan

Risiko interaksi obat meningkat pada pasien usila karena adanya perubahan fisiologis tubuh dan penggunaan obat dalam jumlah yang lebih banyak (polifarmasi). Sebagian besar interaksi obat dapat diprediksi, dicegah dan diminimalisasi efek sampingnya dengan pemahaman yang baik tentang interaksi serta farmakokinetik-farmakodinamik obat yang berinteraksi. Pengetahuan yang baik tentang interaksi obat akan meningkatkan kesiagaan petugas kesehatan dalam menangani kejadian yang tidakdiinginkan pada terapi farmakologi untuk pasien.

Daftar pustaka

1. Midlöv, P., Eriksson, T., & Kragh, A. (2009). *Drug-related Problems in the Elderly*: Springer Science & Business Media.

2. Mallet, L., Spinewine, A., & Huang, A. (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*, 370(9582), 185-191.
3. Hayes, B. D., Klein-Schwartz, W., & Barrueto Jr, F. (2007). Polypharmacy and the geriatric patient. *Clinics in geriatric medicine*, 23(2), 371-390.
4. Egger, S. S., Bravo, A. E. R., Hess, L., Schlienger, R. G., & Krähenbühl, S. (2007). Age-related differences in the prevalence of potential drug-drug interactions in ambulatory dyslipidaemic patients treated with statins. *Drugs & aging*, 24(5), 429-440.
5. Juurlink, D. N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A., & Redelmeier, D. A. (2003). Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *Jama*, 289(13), 1652-1658.
6. Kane, R., Ouslander, J., Abrass, I., & Resnick, B. (2009). Incontinence. *Essentials of Clinical Geriatrics*, 6th edition. New York: McGraw Hill, p.213-263.
7. Delafuente, J. C. (2003). Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Critical reviews in oncology/hematology*, 48(2), 133-143.
8. Ho, L. L., & Brighton, T. (2002). Warfarin, antiplatelet drugs and their interactions. *Australian Prescriber*, 25(4), 81-84.
9. Delaney, J. A., Opatrny, L., Brophy, J. M., & Suissa, S. (2007). Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 177(4), 347-351.
10. Choi, K. H., Kim, A. J., Son, I. J., Kim, K.-H., Kim, K.-B., Ahn, H., & Lee, E. B. (2010). Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *Journal of Korean Medical Science*, 25(3), 337-341.
11. Ament, P. W., Bertolino, J. G., & Liszewski, J. L. (2000). Clinically significant drug interactions. *American family physician*, 61(6), 1745-1754.
12. Liu, A., & Stumpo, C. (2007). Warfarin-drug interactions among older adults. *Geriatrics and Aging*, 10(10), 643.
13. Matchar, D. B., McCrory, D. C., Orlando, L. A., Patel, M. R., Patel, U. D., Patwardhan, M. B., Gray, R. N. (2008). Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Annals of internal medicine*, 148(1), 16-29.
14. Abbas, S., Ihle, P., Harder, S., & Schubert, I. (2015). Risk of hyperkalemia and combined use of spironolactone and long-term ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker therapy in heart failure using real-life data: a population-and insurance-based cohort. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 24(4), 406-413.
15. Wrenger, E., Müller, R., Moesenthin, M., Welte, T., Frölich, J. C., & Neumann, K. H. (2003). Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *Bmj*, 327(7407), 147-149.
16. Nguyen, K. N., Aursnes, I., & Kjekshus, J. (1997). Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *The American journal of cardiology*, 79(2), 115-119.
17. Al-Khadra, A. S., Salem, D. N., Rand, W. M., Udelson, J. E., Smith, J. J., & Konstam, M. A. (1998). Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(2), 419-425.
18. Park, M. H. (2003). Should Aspirin Be Used With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure? *Congestive Heart Failure*, 9(4), 206-211.
19. Pedone, C., Cecchi, E., Matucci, R., Pahor, M., Carosella, L., Bernabei, R., & Mugelli, A. (2005). Does aspirin attenuate the beneficial effect of ACE inhibitors in elderly people with heart failure? *Drugs & aging*, 22(7), 605-614.
20. Moysey, J., Jaggarao, N., Grundy, E., & Chamberlain, D. (1981). Amiodarone increases plasma digoxin concentrations. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 282(6260), 272.
21. Lesko, L. (1989). Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. *Clinical pharmacokinetics*, 17(2), 130-140.
22. That, S.D. (2004). Drug interactions with digoxin: the role of P-glycoprotein. *Pharmacy times*, p 45.
- 23.