

Persistensi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan

Persistence of Antihypertensive Drugs among Outpatient with Hypertension

Nurmainah* Ahmad Fudholi** Iwan Dwiprahasto***

*Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak, **Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, ***Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Abstrak

Persistensi penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi sangat diperlukan mengingat hasil utama terapi hipertensi adalah mencegah kejadian penyakit kardiovaskular seperti infark miokard, dan stroke yang berujung pada kematian. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh jenis terapi dan jenis obat antihipertensi terhadap persistensi. Penelitian ini menggunakan desain studi kohort retrospektif dan menggunakan sumber data sekunder pasien hipertensi rawat jalan peserta asuransi kesehatan PT Askes di RSUD Panembahan Senopati Bantul. Metode pengukuran persistensi adalah metode *the gaps between refill* dengan tenggang waktu pengambilan obat selama 30 hari. Data dianalisis menggunakan uji *kai kuadrat*, *Kaplan-Meier*, dan *Cox regression*. Jumlah subjek yang ikut dalam penelitian ini adalah 304 pasien hipertensi yang menggunakan obat antihipertensi pertama kali (tanggal indeks diagnosis 1 Juli 2007 hingga 31 Desember 2008). Setelah pengamatan 4,5 tahun, hampir separuh subjek yang mendapat monoterapi (57,6%) dan kombinasi terapi (53,8%) tidak persisten menggunakan obat antihipertensi. Ketidakpersistenan penggunaan obat antihipertensi lebih besar pada kelompok monoterapi daripada kelompok kombinasi, tetapi perbedaan tersebut tidak signifikan ($RR = 0,94$; 95% $CI = 0,73 - 1,21$). Penggunaan diuretik (85,7%) dan kombinasi obat diuretik + ACE inhibitor (84,6%) cenderung tidak persisten dibandingkan subjek yang menggunakan ACE inhibitor (58,4%). Perbedaan ini bermakna secara statistik ($RR = 1,47$; 95% $CI = 1,05 - 2,01$ dan $RR = 1,45$; 95% $CI = 1,10 - 1,91$). Persistensi dipengaruhi oleh jenis obat antihipertensi yang digunakan, yaitu ACE inhibitor.

Kata kunci: ACE inhibitor, hipertensi, persistensi

Abstract

Persistence of the use of antihypertensive drugs in hypertensive patients greatly needed. Considering the primary outcome of treatment for hypertension is to reduce or prevent the occurrence of cardiovascular events such as myocardial infarction, stroke resulting in the risk of death. This

study aims to determine whether persistence is influenced by the type of treatment or type of antihypertensive drugs. This study was designed with retrospective cohort study using database of prescribing claimed of subjects under health insurance (PT Askes) in Panembahan Senopati hospitals using antihypertensive drugs. Persistency measurement method used is the method of the gaps between refilling. The grace period taking the drug for 30 days. Further data were analyzed using the chi square test, Kaplan-Meier, and Cox regression. This cohort study involving 304 patients using antihypertensive medications first (index diagnosis 1 July 2007 until 31 December 2008). After observation for 4,5 years found almost half of the subjects receive monotherapy (57,6%) or combination therapy (53,8%) are not persistent in the use of antihypertensive medications. Not persistent greater in the monotherapy compare to combination therapy group. However, this difference did not reach significance ($RR = 0,94$; $CI\ 95\% = 0,73 - 1,21$). Subject were using a diuretic (85,7%) and ACE inhibitor + diuretic combination (84,6%) tends not to be persistent compare to subject using ACE inhibitors (58,4%). This difference was statistically significant ($RR = 1,47$; $CI\ 95\% = 1,05 - 2,01$ and $RR = 1,45$; $CI\ 95\% = 1,10 - 1,91$). Overall, persistence is influenced by the type antihypertensive drugs used, the ACE inhibitors.

Keywords: ACE inhibitors, hypertension, persistence

Pendahuluan

Di negara maju dan negara berkembang, prevalensi hipertensi terus meningkat. Diperkirakan di tahun 2025 persentase penderita hipertensi diperkirakan meningkat sebesar 24% pada negara maju. Sedangkan, di negara berkembang persentase penderita hipertensi meningkat

Alamat Korespondensi: Nurmainah, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak, Jl. Ahmad Yani Pontianak 78124, Hp. 081352225210, e-mail: noermainah@yahoo.com

jauh lebih tinggi, yaitu berkisar 80%.¹ Indonesia merupakan contoh negara berkembang dengan prevalensi penderita hipertensi yang tinggi. Rata-rata prevalensi penderita hipertensi di seluruh Indonesia sebesar 31,7%.² Penyakit hipertensi termasuk dalam golongan penyakit kronik yang membutuhkan pengobatan dalam jangka waktu yang lama. Mengingat hasil utama terapi hipertensi adalah menurunkan atau mencegah kejadian penyakit kardiovaskular seperti infark miokard, stroke yang berujung pada risiko kematian.³ Oleh karena itu, ketaatan pasien untuk terus menerus dan teratur minum obat antihipertensi sangat diperlukan. Dalam istilah klinis diperlukan persistensi dalam mengonsumsi obat antihipertensi. Persistensi penggunaan obat antihipertensi memberikan dampak klinik bagi pasien hipertensi. Pertama, dampak klinik dari persistensi penggunaan obat antihipertensi adalah dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik.^{4,5} Berikutnya, persistensi penggunaan obat antihipertensi dapat mengurangi kejadian penyakit kardiovaskular.⁶ Ketiga, persistensi penggunaan obat antihipertensi dapat menurunkan risiko rawat inap (*hospitalization*) karena penyakit kardiovaskular.^{7,8}

Berdasarkan uraian tersebut, permasalahan yang akan dikaji dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah persistensi dipengaruhi oleh jenis terapi hipertensi dan jenis obat antihipertensi pada pasien hipertensi peserta PT Askes di RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta.

Metode

Penelitian observasional dengan desain kohort retrospektif ini menggunakan sumber data sekunder data pasien hipertensi rawat jalan peserta askes yang menggunakan obat antihipertensi di RSUD Panembahan Senopati Bantul. Hipertensi didefinisikan berdasarkan ICD-10 dengan kode I10 dan pasien rawat jalan dengan kode 3. Kriteria inklusi adalah pasien hipertensi yang berusia di atas 45 tahun. Usia ditentukan berdasarkan waktu pengambilan resep obat antihipertensi pertama kali yang dilakukan oleh pasien hipertensi. Pasien disertakan dalam penelitian ini jika sedikitnya menggunakan satu obat antihipertensi antara lain, diuretik, ACE inhibitor (ACEi), Calcium Channel Blocker (CCB), Angiotensin II Receptor Blocker (ARB), Beta Blocker (BB); atau pasien baru yang enam bulan sebelumnya tidak pernah menggunakan obat antihipertensi dan tidak pernah di rawat inap karena penyakit kardiovaskular (tanggal indeks diagnosis 1 Juli 2007 hingga 31 Desember 2008).

Pasien hipertensi rawat jalan diikuti proses perjalanan pengobatannya ke depan (prospektif) sampai pasien di rawat inap pertama kali karena penyakit kardiovaskular atau di akhir penelitian pada 31 Desember 2011. Pasien hipertensi yang dirawat inap karena penyakit kardiovaskular diketahui berdasarkan kode ICD-X. Kriteria

eksklusi adalah pasien yang dirawat inap di luar wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY). Observasi dilakukan pada jenis terapi hipertensi dan jenis obat antihipertensi. Pengukuran persistensi pengobatan dilakukan dengan metode *the gaps between refill*. Subjek masih dapat ikutsertakan dalam penelitian jika selama periode pengamatan tidak mengambil obat antihipertensi maksimal selama 30 hari.⁹ Pasien dikatakan persisten jika minimal enam bulan berturut-turut menggunakan obat antihipertensi. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan metode uji kai kuadrat, *Kaplan-Meier*, dan *Cox regression*.

Proses rekrutmen subjek penelitian diawali dengan pengumpulan basis data pasien hipertensi yang selanjutnya dilakukan validitas data. Validitas data dilakukan dengan cara melihat catatan medis pasien hipertensi yang ada di rumah sakit. Setelah dilakukan validitas data ditemukan 304 pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi. Sisanya tidak memenuhi kriteria inklusi dan tidak ditemukan catatan medis pasien karena hilang saat gempa di Bantul tahun 2006.

Hasil

Karakteristik Responden

Sebagian besar responden (91,4%) berusia 50 tahun atau lebih dengan perbandingan jenis kelamin yang seimbang. Lebih dari separuh responden (53,3%) disertai dengan komorbiditi minimal 1,65% menggunakan jenis terapi monoterapi, dan 61,2% lebih konsisten menggunakan obat antihipertensi secara berubah-ubah (Tabel 1).

Persistensi Berdasarkan Monoterapi atau Kombinasi Terapi

Lebih dari separuh responden, yang mendapat monoterapi (57,6%) dan kombinasi (53,8%), ditemukan tidak persisten menggunakan obat antihipertensi. Tidak persisten penggunaan obat antihipertensi lebih besar pada kelompok monoterapi daripada kelompok terapi kombinasi. Namun, perbedaan ini tidak bermakna (RR = 0,94; 95% CI = 0,73 – 1,21) (Tabel 2).

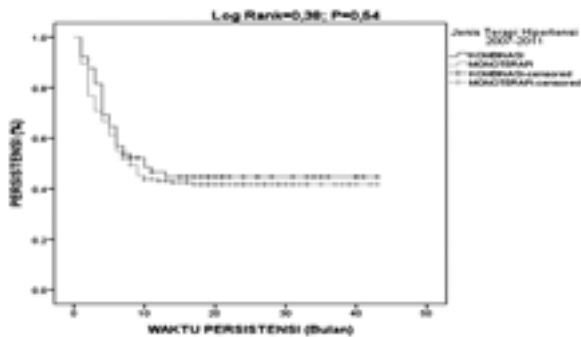
Penelitian ini juga mengkaji kesintasan penggunaan obat antihipertensi pada kelompok monoterapi dan terapi kombinasi. Persistensi menurun hingga 60% dalam 10

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Kategori	n	%
Usia	≥ 50 tahun	278	91,4
	< 50 tahun	26	8,6
Jenis kelamin	Perempuan	156	51,3
	Laki-laki	148	48,7
Komorbiditi	Ya	162	53,3
	Tidak	142	46,7
Jenis terapi hipertensi	Monoterapi	198	65,1
	Kombinasi	65	21,4
Konsistensi penggunaan obat	Obat sama	118	38,8
	Obat berubah	186	61,2

Tabel 2. Persistensi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Monoterapi dan Kombinasi Terapi

Monoterapi	Tidak Persisten		Persisten		Risiko Relatif	95% CI
	n	%	n	%		
Monoterapi	114	57,6	84	42,4	ref	
Kombinasi	35	53,8	30	46,2	0,94	0,73-1,21



Gambar 1. Persistensi Penggunaan Obat Antihipertensi Berdasarkan Jenis Terapi Antihipertensi

bulan pertama pengamatan. Selanjutnya, persistensi subjek hanya 40% sejak 10 bulan sampai 4,5 tahun. Selanjutnya mulai bulan ke-10 hingga akhir periode pengamatan 4,5 tahun kedua kelompok menunjukkan persistensi yang seimbang dan tidak berbeda bermakna secara statistik ($RR = 1,12$; $95\% CI = 0,77 - 1,64$; nilai $p = 0,54$). Ini menggambarkan bahwa persistensi tidak dipengaruhi oleh jenis terapi monoterapi atau terapi kombinasi (Gambar 1).

Persistensi Berdasarkan Jenis Obat Antihipertensi

Jenis obat antihipertensi berpengaruh terhadap persistensi. Risiko untuk tidak persisten pada responden yang menggunakan diuretik (85,7%) dan kombinasi obat diuretik + ACE inhibitor (84,6%) lebih besar dibandingkan dengan responden yang menggunakan ACE inhibitor dengan nilai $RR = 1,47$; $95\% CI = 1,05 - 2,01$ dan $RR = 1,45$; $95\% CI = 1,10 - 1,91$. Keduanya bermakna secara statistik. Sedangkan, subjek yang mendapat *calcium channel blocker* (CCB), *angiotensin reseptor blocker* (ARB), dan kombinasi ACE inhibitor + CCB cenderung untuk tidak persisten dibandingkan responden yang menggunakan ACE inhibitor. Namun, perbedaan ini tidak bermakna secara statistik (Tabel 3).

Pada uji kesintasan terlihat penurunan persistensi pada responden yang menggunakan diuretik hingga 85% pada bulan kedua (Gambar 2). Dengan demikian persistensi responden yang menggunakan diuretik hanya 15%. Sedangkan, persistensi subjek yang menggunakan ACE inhibitor masih berkisar 90% pada bulan kedua. Berbeda dengan responden yang menggunakan kombinasi diuretik + ACE inhibitor relatif lebih persisten hingga bu-

lan ke delapan. Diperkirakan tingkat persistensi subjek yang tetap mengonsumsi obat secara teratur sebesar 35%. Sedangkan, persistensi subjek dengan ACE inhibitor berkisar 50% pada bulan kedelapan. Dari ketiga kelompok subjek, tergambar dengan jelas bahwa persistensi penggunaan ACE inhibitor lebih baik dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. Secara keseluruhan perbedaan ini bermakna secara statistik ($RR = 0,56$; $95\% CI = 0,40 - 0,81$; nilai $p = 0,003$). Ini menunjukkan persistensi dipengaruhi oleh jenis obat antihipertensi, yaitu ACE inhibitor.

Pembahasan

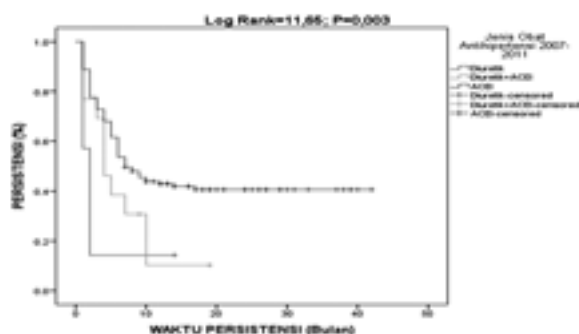
Dalam penelitian yang berlangsung selama 4,5 tahun periode pengamatan terlihat tidak ada perbedaan persistensi penggunaan obat antihipertensi antara subjek yang menggunakan obat antihipertensi secara monoterapi maupun kombinasi. Hal ini berbeda dengan hasil studi sebelumnya bahwa penggunaan monoterapi lebih persisten dibandingkan dengan kombinasi setelah dilakukan observasi selama dua tahun. Subjek yang persisten dengan satu obat antihipertensi sebanyak 39%, dua obat sebanyak 32%, tiga obat sebanyak 19%, dan empat obat atau lebih sebanyak 10%.¹⁰ Persistensi penggunaan obat antihipertensi secara monoterapi diketahui lebih lama pemakaianannya (392,5 hari) dibandingkan dengan penggunaan obat antihipertensi dalam bentuk kombinasi (208,5 hari).¹¹

Perbedaan hasil penelitian disebabkan pemilihan penggunaan obat antihipertensi monoterapi atau kombinasi terapi disesuaikan dengan kondisi penyakit hipertensi yang diderita pasien hipertensi. Berdasarkan anjuran *The Joint National Committee* (JNC) VII penggunaan obat antihipertensi monoterapi diberikan pada pasien hipertensi yang tidak disertai dengan komplikasi dan dianjurkan untuk mengatur pola hidup sehat. Sedangkan, terapi kombinasi diberikan bagi pasien hipertensi yang disertai dengan komplikasi penyakit kardiovaskular lainnya seperti, diabetes mellitus, dan gagal jantung.³ Berkaitan dengan hal tersebut maka persistensi penggunaan obat antihipertensi monoterapi atau kombinasi terapi bisa disebabkan oleh kondisi penyakit yang diderita pasien hipertensi.

Persistensi penggunaan obat antihipertensi dipengaruhi oleh jenis obat yang digunakan. Persistensi pengu-

Tabel 3. Persistensi Penggunaan Obat Berdasarkan Jenis Obat Antihipertensi

Jenis Obat Hipertensi	Tidak Persisten		Persisten		Risiko Relatif	95% CI
	n	%	n	%		
ACEi	73	58,4	52	41,6	ref	
Diuretik	6	85,7	1	14,3	1,47	1,05-2,01
CCB	24	49,0	25	51,0	0,84	0,61-1,16
ARB	7	63,6	4	36,4	1,09	0,68-1,74
Kombinasi ACEi+CCB	17	50,0	17	50,0	0,86	0,59-1,24
Kombinasi Diuretik+ACEi	11	84,6	2	15,4	1,45	1,10-1,91
Kombinasi Lainnya	9	40,9	13	59,1	0,70	0,42-1,18



Gambar 2. Persistensi Penggunaan Obat Antihipertensi Berdasarkan Jenis Obat Antihipertensi

naan ACE *inhibitor* lebih baik dibandingkan dengan jenis obat antihipertensi lainnya selama 4,5 tahun pengamatan. Hasil penelitian ini didukung oleh studi sebelumnya yang menyatakan bahwa persistensi penggunaan ACE *inhibitor* (61,5%) lebih baik dibandingkan dengan CCB (51,6%), BB (48,8%) dan diuretik (34,4%). Rata-rata lama waktu persistensi penggunaan obat tertinggi adalah ACE *inhibitor* ($18,7 \pm 8$ bulan), disusul oleh CCB ($17,1 \pm 9$ bulan), BB ($15,8 \pm 8$ bulan), dan diuretik ($14,1 \pm 1$ bulan). Perbedaan persistensi ini berpengaruh terhadap tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD). Pasien yang menggunakan obat ACE *inhibitor* TDS/TDD berkurang lebih besar ($-10,5/-5,1$ mmHg) dibandingkan pasien yang menggunakan CCB ($-8,5/-4,6$ mmHg), BB ($-4,0/-2,3$ mmHg), dan diuretik ($-2,3/-2,1$ mmHg).⁴

ACE *inhibitor* mulai diperkenalkan di awal tahun 1990-an dan masih sering diresepkan oleh dokter sampai sekarang.¹² Peresepan ACE *inhibitor* di awal pengobatan hipertensi sebanyak 26%, diikuti CCB sebanyak 19%, serta kombinasi sebanyak 21%.¹³ Studi lain menyimpulkan bahwa diuretik dan ACE *inhibitor* merupakan obat yang paling banyak diresepkan oleh dokter yaitu sebanyak 38,2% dan 38,0%. Selanjutnya, diikuti oleh obat antihipertensi golongan CCB (26,7%), BB (25,1), dan ARB (21,1%).¹⁰ Beberapa alasan ACE *inhibitor* masih sering diresepkan oleh dokter. Pertama, ACE *inhibitor* memiliki kekuatan yang sama dengan obat antihiperten-

si lainnya dalam menurunkan tekanan darah. Berdasarkan studi *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* bahwa setelah diikuti selama 4,9 tahun rata-rata tekanan darah pasien hipertensi berkurang dari 145/83 mmHg menjadi 136/76 mmHg dengan penggunaan lisinopril 10 – 40 mg/hari, 135/75 mmHg dengan amlodipin 2,5 – 10 mg/hari, dan 134/76 mmHg dengan klortalidon 12,5 – 25 mg/hari.¹⁴ Dari hasil studi tinjauan sistematis sistematis terhadap 50 studi menunjukkan bahwa ACE *inhibitor* memiliki kemampuan yang sama dengan ARB dalam menurunkan tekanan darah.¹⁵ Kedua, penggunaan ACE *inhibitor* dapat mengurangi atau mencegah kejadian penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, dan ginjal. Penggunaan ramipril 10 mg satu kali sehari pada pasien hipertensi yang memiliki risiko tinggi penyakit kardiovaskular dapat mengurangi risiko kematian yang disebabkan penyakit kardiovaskular sebesar 26%, infark miokard 20%, stroke 32%, *cardiac arrest* 38%, gagal jantung 23%, dan diabetes mellitus 16%.^{16,17}

Penggunaan ramipril pada pasien hipertensi yang disertai dengan diabetes mellitus tipe 2 lebih baik dibandingkan dengan penggunaan diuretik dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular. Kedua obat tersebut memiliki kekuatan yang sama dalam menurunkan tekanan darah, yaitu $< 130/80$ mmHg.¹⁸ Golongan ACE *inhibitor* lainnya seperti lisinopril, fosinopril, quinopril, perindopril, dan cilazapril memiliki kekuatan yang sama dengan ramipril dalam menurunkan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular.¹⁹ Misalnya, penggunaan perindopril pada pasien hipertensi yang disertai dengan penyakit jantung koroner dan *Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF $\geq 40\%$)* dapat mengurangi risiko *primary endpoint* sebesar 16% (kematian karena penyakit kardiovaskular, infark miokard dan *cardiac arrest* serta LVEF menjadi $< 40\%$).⁸ Penggunaan perindopril juga dapat mengurangi risiko penyakit jantung koroner sebesar 20%.⁵ Sebaliknya penggunaan ACE *inhibitor* seperti enalapril dan kaptopril berisiko tinggi (10 – 15%) untuk terjadinya kematian dibandingkan dengan ramipril pada pasien hipertensi yang disertai penyakit gagal jantung kongestif.¹⁹

Manfaat ketiga dari penggunaan ACE *inhibitor* adalah dapat mengurangi terjadinya kerusakan organ di ginjal. Penggunaan ramipril dapat melindungi ginjal dengan cara menghambat pembentukan albuminuria, berkurangnya proteinuria dan serum kreatin.^{20,21} Selain itu, ACE *inhibitor* dapat melindungi ginjal dengan menghambat sistem renin angiotensin. Sistem renin yang tidak terkontrol dapat meningkatkan tekanan darah sehingga dapat menyebabkan terjadinya hipertensi, aterosklerosis, gagal jantung, dan penyakit jantung koroner.²² Keempat, penggunaan ACE *inhibitor* dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan harapan hidup pasien hipertensi.²³ Manfaat yang terakhir dari penggunaan ACE *inhibitor* diketahui murah dan biaya efektif (*cost effectiveness*). Penggunaan ramipril diketahui lebih murah dibandingkan telmisartan. Perbedaan biaya dari penggunaan kedua obat tersebut sebesar 6,3%.²⁴ Selanjutnya, penggunaan zofenopril juga diketahui memiliki biaya efektif pada pasien hipertensi dengan gangguan ventrikular kiri setelah mengalami infark miokard akut.²⁵

Kesimpulan

Persistensi tidak dipengaruhi oleh monoterapi atau kombinasi terapi, namun dipengaruhi oleh jenis obat anti-hipertensi yang digunakan, yaitu ACE *inhibitor*.

Saran

Agar tercapainya luaran utama (*primary endpoint*) dari pengobatan hipertensi dalam mencegah terjadinya kejadian penyakit kardiovaskular seperti infark miokard, gagal jantung, stroke, diharapkan pasien hipertensi dapat menggunakan obat antihipertensi secara persisten dalam jangka waktu yang lama atau sepanjang usianya.

Daftar Pustaka

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217-23.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) nasional 2007. Jakarta: Badan penelitian dan pengembangan kesehatan, Departemen kesehatan Republik Indonesia; 2008.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 43: 1206-52.
- Prandin MG, Cicero AFG, Veronesi M, Cosentino E, Dormi A, Strocchi E, et al. Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2007; 29: 553-62.
- Fox KM. EUROpean trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease Investigators, efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patient with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (The EUROPA Study). *Lancet*. 2003; 362(9386): 782-8.
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medication and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patient. *Circulation*. 2009; 120: 1598-605.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Medical Care*. 2005; 43(6): 521-30.
- Bertrand ME, Remme WJ, Fox KM, Simoons ML, and EUROPA investigators. Effects of perindopril on long term clinical outcome of patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function. *International Journal of Cardiology*. 2007; 121(1): 57-61.
- Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *American Journal of Managed Care*. 2009; 11(7): 449-57.
- Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, Ali F. Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents: evidence from RAMQ data. *Canadian Journal of Cardiology*. 2008; 24(4): 269-73.
- Hasford J, Bernhardt DS, Rottenkolber M, Kostev K, Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: result of a 3-year follow-up cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 63: 1055-61.
- Allhat. What has it taught us so far? *Canadian Medical Association Journal*. 2004; 171: 719-20.
- Polluzi E, Strahinja P, Vargiu A, Chiabrando G, Silvani MC, Motola D, et al. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005; 61: 603-9.
- The ALLHAT Collaborative Research Group. Blood pressure control by drug group in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Journal of Clinical Hypertension*. 2008; 10: 751-60.
- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148: 16-29.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients, the heart outcomes prevention evaluation study investigators. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342(2): 145-53.
- Donnelly R, Manning G. The PEACE trial investigators, angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(20): 2058-68.
- Zidek W, Schrader J, Luders S, Matthaes S, Hasslacher C, Hoyer J, et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patient with pre-diabetes (AdaPT) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012; 11: 1-11.
- Pilot L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-coverting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patient with congestive heart failure. *Canadian Medical Association Journal*. 2008; 178(10): 1303-11.

20. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: result of the HOPE randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003; 14(3): 641-7.
21. Billic M, Munjas-Samarin R, Ljubanovic D, Horvatic I, Galesic K. Effect of ramipril and valsartan on proteinuria and renal function in patient with nondiabetic proteinuria. *Collegium Antropologicum*. 2011; 35(4): 1061-6.
22. Sheppard RJ, Schiffrin EL. Inhibition of the renin-angiotensin system for lowering coronary artery disease risk. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013; 13: 274-9.
23. Zygmuntowicz M, Owczarek A, Elibol A, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Blood pressure for optimal health-related quality of life in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*. 2013; 31(4): 830-9.
24. ONTARGET Investigator. The cost implication of the use of telmisartan or ramipril in patients at high risk for vascular events: the ONTARGET study. *Journal of Medical Economics*. 2011; 14(6): 792-7.
25. Borghi C, Ambrosioni E, Ombini S, Cicero AFG, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patient with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a post hoc analysis of SMILE-4. *Clinico Economic and Outcomes Research*. 2013; 5: 317-25.