



HUBUNGAN PENGOBATAN STROKE DENGAN JENIS STROKE DAN JUMLAH JENIS OBAT

Isra Reslina*, Dedy Almasdy, Armenia
Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang
*Email: isra.pha10@gmail.com

Submitted: 23-07-2015, Reviewed: 23-07-2015, Accepted: 26-11-2015
<http://dx.doi.org/10.22216/jit.2015.v9i1.29>

Abstract

The purpose of this research is to see the relation of the effectiveness of the treatment of a stroke with a kind of a stroke and those kinds of drugs on inpatients in ward nerve RSUP Dr .M .Djamil West Sumatera. Research is observatinal descriptif analitic involving 47 patients a stroke to be hospitalised in nerve Unit RSUP Dr .M .Djamil the last year 2011 and the period of (data retrospective) May - July (data prospective) Data analysis using the chi square to see the relationship between kind of stroke and the number of the type of medicines with long day for inpatient , blood pressure and motor outcome. The result showed that hemorrhagic stroke patient need for inpatient long day more long in proportion to a stroke ischemic ($p < 0.05$) , but there is no meaningful difference between blood pressure and motor activity patients into two types of stroke between ($p > 0.1$) .Patients with medicine in the amount that many, have long day for longer compared with patients with the quantity of medicine a slight ($p < 0.05$) .But there is no meaningful difference between the total number of drugs with blood pressure and motor activity patients ($p > 0.1$) .

Keywords : blood pressure; long day care; motor activity; therapy stroke

Abstrak

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat hubungan efektifitas pengobatan stroke dengan jenis stroke dan jumlah jenis obat pada pasien rawat inap di bangsal syaraf RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian bersifat observatinal descriptif analitic melibatkan 47 orang pasien stroke rawat inap di bangsal syaraf RSUP Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2011 (data retrospektif) dan periode Mei-Juli 2012 (data prospektif). Analisa data menggunakan uji Chi Square untuk melihat hubungan antara jenis stroke dan jumlah jenis obat dengan lama hari rawat, outcome tekanan darah dan outcome motorik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien stroke hemoragik memerlukan lama hari rawat yang lebih panjang dibandingkan stroke iskemik ($p < 0,05$), namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara tekanan darah dan aktivitas motorik pasien antara ke dua jenis stroke ini ($p > 0,1$). Pasien yang menggunakan obat dalam jumlah yang banyak, memiliki lama hari rawat yang lebih panjang dibandingkan dengan pasien yang menggunakan jumlah obat yang sedikit ($p < 0,05$). Namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah jenis obat dengan tekanan darah dan aktivitas motorik pasien ($p > 0,1$).

Kata Kunci : aktivitas motoriknya; lama hari rawat; tekanan darah; terapi stroke

PENDAHULUAN

Stroke termasuk penyakit serebrovaskuler (pembuluh darah otak) yang ditandai dengan kematian jaringan otak (infark serebral) yang terjadi karena berkurangnya aliran darah dan oksigen ke otak. Berkurangnya aliran darah dan oksigen ini bisa dikarenakan adanya sumbatan, penyempitan

atau pecahnya pembuluh darah (Lionel, 2008).

Setiap tahunnya, 200 dari 100.000 orang di Eropa menderita stroke, dan menyebabkan kematian 275.000 – 300.000 orang Amerika. Angka kejadian stroke terus meningkat dengan tajam. Saat ini stroke menduduki urutan ketiga penyakit



mematikan di dunia setelah penyakit jantung dan kanker serta menempati urutan pertama penyebab kematian di rumah sakit (Ismansyah, 2009). Saat ini Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita stroke terbesar di Asia, dan keempat di dunia setelah India, Cina dan Amerika (Yastroki, 2012).

Stroke dapat mengenai semua kelompok umur dengan kecenderungan pada kelompok usia lanjut. (Truslen and Bonita, 2003). Stroke merupakan penyakit yang memerlukan perawatan jangka panjang, sehingga untuk mendapatkan therapeutic outcome yang baik perlu kerjasama antara dokter, perawat, apoteker, pasien dan keluarga pasien. (Junaidi, 2006). Jika tidak ada upaya penanggulangan stroke yang lebih baik maka jumlah penderita stroke pada tahun 2020 diprediksikan akan meningkat 2 kali lipat (Feigin, 2006).

Penelitian ini bertujuan melihat hubungan antara jenis stroke dan jumlah jenis obat dengan efektivitas terapi pada pasien rawat inap di bangsal syaraf RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini dirasa dapat memberi masukan kepada klinisi untuk dapat memilih terapi yang efektif, menyeimbangkan biaya dan hasil terapi yang menguntungkan baik bagi pasien maupun health care system.

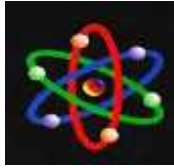
METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif analitik. Subjek

penelitian terdiri dari 47 orang pasien. Kriteria sampel adalah pasien stroke rawat inap dengan serangan awal pada bangsal syaraf RSUP Dr. M. Djamil Padang yang pulang dengan perbaikan periode Januari – Desember 2011 sebagai data retrospektif dan periode Mei-Juni 2012 sebagai data prospektif. Variabel bebas adalah jenis stroke dan jumlah jenis obat. Variabel terikat adalah efektivitas pengobatan yang meliputi lama hari rawat, tekanan darah dan aktivitas motorik dari pasien stroke. Analisa data menggunakan uji Chi Square untuk melihat hubungan antara ke dua variabel. Analisa data dilakukan dengan menggabungkan antara data retrospektif dan prospektif karena keterbatasan jumlah sampel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek yang memenuhi kriteria terdiri dari pasien perempuan sebanyak 62% dan laki-laki sebanyak 38%. Rerata usia pasien stroke adalah 58,5 + 14 tahun. Usia termuda adalah 18 tahun sedangkan usia tertua adalah 85 tahun. Kelompok usia terbanyak antara 40-49 dan 60-69 tahun (masing-masingnya sebanyak 28%). Sebagian besar pasien menderita stroke hemoragik (57,78). Mayoritas pasien (30%) mendapatkan 7-9 jenis obat. (Tabel 1).



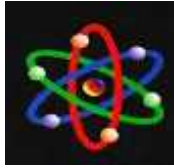
Tabel 1. Karakteristik Pasien

No	Karakteristik	Jumlah	%
1	Jenis Kelamin		
	• Laki-laki	18	38
	• Perempuan	29	62
2	Usia		
	• < 35 th		
	• 35– 60 th		
	• > 60 th		
	Rata-rata \pm SD	58,5 \pm 14	
	min – max	18-85	
3	Jenis Stroke		
	• Iskemik	16	42,22
	• Hemoragik	31	57,78
4	Jumlah Jenis Obat		
	• < 5	3	6
	• 5-10	10	21
	• >10	14	30

Dari sisi efektifitas terapi, mayoritas pasien (38%) dirawat selama 8-14 hari. Sebagian besar pasien pulang dengan tekanan darah normal (44,7%) sebagian besar pasien (48,9%) pulang dengan aktivitas motorik lemah.

Pasien stroke hemoragik dirawat lebih lama dibandingkan pasien stroke iskemik ($p < 0,05$). Namun tidak terdapat perbedaan

bermakna antara outcome tekanan darah dan aktivitas motorik pada ke dua jenis stroke ini. Baik pasien yang menderita stroke iskemik maupun yang menderita stroke hemoragik sebagian besar pulang dalam kondisi tekanan darah normal dan kondisi motorik lemah (Tabel 2,3,4).



Tabel 2. Hubungan Jenis Stroke dengan Lama Hari Rawat Pasien Stroke Rawat Inap di Bangsal Syaraf RSUP Dr. M.Djamil Padang

Jenis Stroke	Lama Hari Rawat (n / %)			Total	p Value
	<7	8-14	>14		
Iskemik	9 / 56,3	6 / 37,5	1 / 6,3	16 / 100	0,000
Haemoragik	1 / 3,2	12 / 38,7	18 / 58,1	31 / 100	
Total	10 / 21,3	18 / 38,3	19 / 40,4	47 / 100	

Tabel 3. Hubungan Jenis Stroke Dengan *Outcome* Tekanan Darah Pasien Stroke Rawat Inap di Bangsal Syaraf RSUP Dr. M.Djamil Padang

Jenis Stroke	<i>Outcome</i> Tekanan Darah (n / %)			Total	p Value
	Normal	HT 1	HT 2		
Iskemik	8 / 50	7 / 43,8	1 / 6,3	16 / 100	0,569
Haemoragik	12 / 38,7	14 / 45,2	5 / 16,1	31 / 100	
Total	20 / 42,6	21 / 44,7	6 / 12,8	47 / 100	

Tabel 4. Hubungan Jenis Stroke dengan Aktivitas Motorik Pasien Stroke Rawat Inap di Bangsal Syaraf RSUP Dr. M.Djamil Padang

Jenis Stroke	Aktivitas Motorik (n / %)			Total	p Value
	4 / 25	8 / 50	4 / 25		
Iskemik	4 / 25	8 / 50	4 / 25	16 / 100	0,473
Haemoragik	12 / 38,7	15 / 48,4	4 / 12,9	31 / 100	
Total	16 / 34	23 / 48,9	8 / 17	47 / 100	

Pasien yang menggunakan obat di atas 10 jenis, sebagian besar dirawat selama lebih dari 14 hari ($p < 0,05$). Namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah jenis

obat dengan tekanan darah dan aktivitas motorik pasien ($p > 0,1$). (Tabel 5, 6, 7).



Tabel 5. Hubungan Jumlah Jenis Obat dengan Lama Hari Rawat.

Jumlah Jenis Obat	Lama Hari Rawat (n / %)			Total	p Value
	<7	8-14	>14		
<5	4 / 66,7	2 / 33,3	0 / 0	6 / 100	0,002
5-10	6 / 28,6	9 / 42,9	6 / 28,6	21 / 100	
>10	0 / 0	7 / 35	13 / 65	20 / 100	
Total	10 / 21,3	18 / 38,3	19 / 40,4	47 / 100	

Tabel 5. Hubungan Jumlah Jenis Obat dengan Outcome Tekanan Darah

Jumlah Jenis obat	Outcome Tekanan Darah (n / %)			Total	p Value
	Normal	HT 1	HT 2		
<5	3 / 50	3 / 50	0 / 0	6 / 100	0,373
5-10	7 / 33,3	12 / 57,1	2 / 9,5	21 / 100	
>10	10 / 50	6 / 30	4 / 20	20 / 100	
Total	20 / 42,6	21 / 44,7	6 / 12,8	47 / 100	

Tabel 5. Hubungan Jumlah Jenis Obat dengan Aktivitas Motorik

Jumlah Jenis Obat	aktivitas motorik (n / %)			Total	p Value	
	Normal	Lemah	lumpuh			
<5	1 / 16,7	3 / 50	2 / 33,3	6 / 100	0,540	
5-10	6 / 28,6	11 / 52,4	4 / 19	21 / 100		
>10		9 / 45	9 / 45	2 / 10		20 / 100
Total		16 / 34	23 / 48,9	8 / 17		47 / 100

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, ada satu hal yang menarik dimana jumlah kejadian stroke iskemik jauh lebih sedikit dibandingkan kejadian stroke hemoragik. Hal ini berbeda dengan pernyataan Fagan & Hess (2006) dan Dinata (2012), berdasarkan laporan American Heart Association, stroke tipe iskemik lebih banyak dibandingkan tipe hemoragik. dan angka kejadian stroke iskemik adalah 88% dari total kejadian stroke. Tingginya angka kejadian stroke hemoragik pada penelitian ini barangkali disebabkan oleh banyaknya pasien stroke yang memiliki riwayat hipertensi yang tidak terkontrol. Kemudian hal ini dipicu juga oleh faktor stres yang berat yang mengakibatkan lonjakan tekanan darah yang

drastis sehingga terjadi stroke hemoragik, sebagaimana diketahui bahwa hipertensi merupakan faktor risiko tertinggi dari stroke hemoragik. Kemungkinan lain adalah banyaknya penderita stroke yang tidak menyadari adanya faktor risiko utama yang berpotensi menyebabkan stroke seperti hipertensi sehingga tidak pernah diterapi dan pasien baru mengetahuinya setelah ia mengalami serangan stroke hemoragik. Aktifitas fisik yang cukup berat juga memicu terjadinya stroke hemoragik.

Karakteristik pasien menunjukkan bahwa jumlah penderita stroke dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Hasil serupa dengan penelitian ini ditunjukkan oleh penelitian Sulistiani & Purhadi (2013) dan Carlo



(2003). Akan tetapi hal ini bertolak belakang dengan penelitian Ali (2009) dan National Center for Health Statistic (2008), dimana sampai tahun 2005 dijumpai prevalensi stroke pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Perempuan memiliki hormon estrogen yang dapat meningkatkan kadar HDL dalam darah, sehingga mencegah terjadinya atherosklerosis akibat terbentuknya plak-plak pada pembuluh darah. Sedangkan laki-laki tidak memiliki hormon yang dapat meningkatkan kadar HDL darah, sehingga lebih berisiko mengalami stroke dibandingkan perempuan. Namun ketika hormon estrogen tersebut berkurang produksinya atau bahkan tidak dibentuk lagi, risiko wanita terserang stroke akan lebih besar dibandingkan pria (Hendrix, 2006). Selain itu, penggunaan kontrasepsi juga bisa menjadi pemicu terjadinya penyakit stroke pada perempuan sebagaimana yang dinyatakan oleh Junaidi (2006) dan Brass (2000), bahwa wanita yang berumur di atas 35 tahun dan hipertensi sangat besar kemungkinan terkena stroke apalagi disertai dengan penggunaan kontrasepsi oral.

Pada penelitian ini, penggunaan obat pada penderita stroke cukup banyak (>10 jenis). Ini menunjukkan terdapatnya polifarmasi pada terapi stroke (Fialova et al, 2005). Penggunaan obat yang banyak ini sangat berisiko menimbulkan interaksi antara satu obat dengan obat lain sekalipun semua pemberian obat terindikasi secara klinis. Pada penelitian ini, sebagian besar pasien berusia lanjut, dimana pada masa ini terjadi penurunan fungsi ginjal dan hepar yang menyebabkan perubahan proses farmakodinamik dan farmakokinetik dari obat yang digunakan sehingga lebih berisiko mengalami interaksi yang merugikan (Terry, 2004). Dengan banyaknya jumlah obat, efek

samping yang mungkin terjadi juga akan lebih banyak. Reaksi-reaksi yang merugikan ini akan menimbulkan masalah baru bagi pasien. dengan timbulnya efek yang tidak diinginkan ini kadangkala membutuhkan terapi/obat tambahan untuk mengatasi masalah tersebut. Permasalahan-permasalahan yang berhubungan dengan obat ini sebetulnya dapat dihindari dengan pemberian obat yang tepat sesuai dengan kondisi klinis pasien dan tentunya tidak boros/berlebihan (Aronson, 2005). Penggunaan jumlah obat yang banyak ini sebagian besar terdapat pada pasien yang menderita stroke hemoragik. Hal ini terjadi karena pada stroke hemoragik perlu penanganan dan perawatan yang intensif sehingga memakan waktu yang cukup lama dibandingkan pasien dengan stroke iskemik (Muttaqin, 2008). Lamanya hari rawat ini akan memperbesar kemungkinan terjadinya infeksi nosokomial seperti infeksi saluran kemih dan bronkopneumonia yang biasanya disebabkan oleh penggunaan selang kateter dan selang NGT (Naso Gastrik Tube). Dengan terjadinya infeksi nosokomial, tentunya memerlukan penambahan obat baru seperti antibiotik untuk mengatasinya.

Selanjutnya pasien stroke hemoragik memiliki lama hari rawat yang lebih panjang dibandingkan pasien stroke iskemik ($p < 0,05$). Lama rawat yang panjang pada pasien stroke hemoragik terjadi karena pasien yang mengalami stroke hemoragik sebagian besar masuk rumah sakit dengan kondisi kesadaran yang menurun. Keadaan seperti ini perlu penanganan dan perawatan intensif terutama pada daerah pecahnya pembuluh darah. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Pinzon (2001) dan Herminawati (2010), dimana pada umumnya penderita stroke iskemik (sumbatan) akan dirawat selama kurang lebih 7-10 hari



sedangkan penderita stroke hemoragik biasanya dirawat lebih lama yaitu 14-21 hari.

Mayoritas pasien baik pasien stroke iskemik maupun pasien stroke hemoragik pada penelitian ini pulang dengan tekanan darah normal. Hal ini berarti bahwa penanganan hipertensi pada pasien stroke sudah baik, walaupun masih ada pasien yang pulang dalam kondisi hipertensi stage 1 dan hipertensi stage 2. Penurunan tekanan darah yang drastis juga tidak direkomendasikan. Tekanan darah jangka panjang harus rendah namun jangan diturunkan secara akut karena ini dapat mencetuskan infark watershed yaitu suatu infark yang terdapat pada daerah yang terletak diantara arteri-arteri besar di serebrum. Batas penurunan tekanan darah sebanyak banyaknya sampai 20-25% dari tekanan darah arterial rerata (Patrick, 2005).

Pada penelitian ini, mayoritas pasien (stroke iskemik dan hemoragik) pulang dalam kondisi motorik lemah. Namun dari data dapat kita lihat bahwa persentase pasien stroke hemoragik yang pulang dengan kondisi motorik normal lebih banyak dibandingkan pasien stroke iskemik, walaupun secara analisa statistik tidak ada perbedaan bermakna. Menurut Ikawati (2011), prognosis stroke hemoragik lebih baik dibandingkan stroke iskemik dari segi fungsi pemulihan (recovery), namun dari segi survival prognosis stroke iskemik lebih baik dibandingkan dengan stroke hemoragik.

Penyakit stroke memang butuh waktu penyembuhan yang relatif lama, dan diperlukan perawatan jangka panjang yang lebih lagi bagi yang menderita cacat berat. Hampir tidak ada lagi kemungkinan untuk dapat kembali normal setelah terjadinya serangan, bahkan sekalipun untuk mampu

berkomunikasi dengan orang lain (Junaidi, 2006)

Selanjutnya pasien yang menggunakan obat yang banyak (>10), dirawat dalam waktu yang lebih lama dibandingkan pasien yang menggunakan obat dengan jumlah sedikit (<5) ($p<0,05$). Panjangnya hari perawatan pasien disebabkan karena kemungkinan pasien mengalami efek lain dari obat seperti terjadi efek samping dan interaksi antara obat dengan obat (Terry, 2004). Jumlah obat yang digunakan ternyata tidak berpengaruh terhadap outcome klinis yaitu tekanan darah dan kondisi motorik sewaktu keluar dari rumah sakit. Penurunan tekanan darah pada pasien stroke sebaiknya bertahap. Pemilihan jenis dan dosis obat sesuai dengan faktor risikonya sangatlah menentukan bagaimana outcome klinis pasien, dan bukan pada banyaknya jumlah obat yang digunakan. Dalam hal ini, banyak faktor lain yang juga mempengaruhi outcome tekanan darah pasien seperti tingkat keparahan dan faktor risiko dari penyakit stroke. Banyaknya jumlah obat yang diberikan juga tidak mengakibatkan semakin baiknya aktivitas motorik pasien sewaktu keluar rumah sakit. Onset masuk rumah sakit sepertinya lebih berpengaruh dalam hal ini, begitu juga dengan tingkat kesadaran sewaktu masuk rumah sakit.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pengobatan stroke iskemik dan penggunaan obat dengan jumlah sedikit lebih efektif dari sisi lama hari rawat dibandingkan dengan stroke hemoragik dan penggunaan obat yang banyak (polifarmasi) ($p<0,05$). Namun tidak terdapat perbedaan nyata antara jenis stroke dan jumlah jenis obat dengan tekanan darah dan aktivitas motoriknya ($p>0,1$).



UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada kepada Fakultas Farmasi Universitas Andalas, dan RSUP Dr. M. Djamil Padang atas segala bantuan fasilitas yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, M., 2009, Stroke Outcome In Clinical Trial Patients Deriving From Different Countries, *Stroke*; 40:35-40.
- Anonim, National Center For Health Statistics, 2008, Center For Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/mortsql.html>, 5 September 2013.
- Arronson, J. K., Meyler's Side Effect of Drugs. The international Encyclopedia of Adverse Drug Reaction & Interaction Fifteenth Edition. UK, Elsevier.
- Carlo, A. D., M. Lamassa, M., Baldereschi, G., Pracucci, A. M., Basile, Sex 2003, Differences in the Clinical Presentation, Resource Use, and 3-Month Outcome of Acute Stroke in Europe : Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry. *Stroke* ; 34:1114-1119.
- Dinata, C. A., Y., Safrita, & S., Sastri, 2013, Gambaran Faktor Risiko dan Tipe Stroke pada Pasien Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kabupaten Solok Selatan Periode 1 Januari 2010 - 31 Juni 2012. *J. Kes And*; 2(2).
- Fagan, S. C., & D. C., Hess, 2008, *Stroke*, in Dipiro (eds), *Pharmacotherapy : A Pathofisiology Approach*, Ed, 7th. USA: Mc Graw Hill.
- Farizal, 2011, Drug Related Problems Pada Pasien Stroke di ICU Rumah Sakit Stroke Nasional bukittinggi, Padang: Tesis Pasca Sarjana Unand.
- Feigin, V.. 2006, *Stroke*, Jakarta: Bhuana Ilmu Popular.
- Fialova, D., Topinkova, E., Gambassi, G., Finne-Soveri, H., Jonsson, P. V., 2005, Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe, *JAMA*, vol. 293, no. 11, pp. 1348-1358.
- Hendrix, S. L., Smoller, S. W., Johnson, K. C., Howard, B. V., & Kooperberg, C., 2006, Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative, *Circulation*; 113:2425-2434.
- Herminawati, 2013. Perbedaan lama rawat inap antara stroke hemoragik dan stroke non hemoragik. di rsud tugurejo semarang. <http://ejournal.stikestelogorejo.ac.id/index.php/ilmukeperawatan/article/view/108/0>, 4 Oktober 2013
- Ikawati, Z., 2011, *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*, Jakarta: Bursa Ilmu.
- Junaidi, I., 2006, *Panduan praktis pencegahan dan pengobatan stroke*. Jakarta: PT. Bhuana Ilmu Populers.
- Muttaqin, & Arif, 2008, *Pengantar Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan Sistem Persyarafan*, Jakarta: Salemba Medika.
- Patrick, & Davey, 2005, *At a Glance Medicine*, Jakarta: Erlangga
- Pinson, & Renaldi, 2001, *Awas Stroke !!. Pengertian, Gejala, Tindakan, Perawatan dan Pencegahan*, Yogyakarta: C Andi Offset.
- Takrouri, 2004. *The Internet Journal of Health; Intensive Care Unit*. Volume 3 Number 2. Department of



- Anastasia College of Medicine King
Saud University
- Terrie Y.C., 2004. Understanding and
Managing Polypharmacy in the
Elderly.
<http://www.pharmacytimes.com>, 15
November 2013.
- Truslen, T., Bonita R., 2003. Advance in
ischaemic stroke epidemiology.
Advance In neurology. Vol 92. New
York: Lipincott Williams Wilkins.
- Sulistiani, D. O., & Purhadi, 2013, Analisis
Terhadap Faktor-Faktor yang
Mempengaruhi Laju Perbaikan
Kondisi Klinis Pasien Penderita
Stroke dengan Regresi Cox Weibull.
Jurnal Sains dan Seni Pomits Vol. 2,
No.1, (2013) 2337-3520
- Yastroki, 2012, Stroke. Jakarta: PT. Bhuana
Ilmu Popular.
- Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J.,
Davies, R., & Dagenais, G., 2000,
Effects of an angiotensin-converting-
enzyme inhibitor, ramipril, on
cardiovascular events in high-risk
patients. The Heart Outcomes
Prevention Evaluation Study
Investigators. N. Engl. J. Med; 342:
145-53.