

Đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc hạ huyết áp phối hợp liều cố định ở bệnh nhân tăng huyết áp độ II, độ III

Nguyễn Tá Đông*, Nguyễn Đình Đạt, Huỳnh Văn Minh**

Bệnh viện Trung ương Huế*
Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế **

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân tăng huyết áp độ II hay III và đánh giá hiệu quả của viên thuốc phối hợp liều cố định so với kết hợp viên riêng lẻ ở bệnh nhân tăng huyết áp độ II và III.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng: 98 bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp độ II hoặc III (tương ứng với mức huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 100 mmHg), 53 bệnh nhân được điều trị với viên kết hợp liều cố định chứa perindopril 5mg/amlodipine 5mg; 45 bệnh nhân được điều trị phối hợp riêng lẻ viên perindopril 5mg và viên amlodipine 5mg.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, so sánh, có theo dõi.

Kết quả và kết luận: Không có sự khác biệt giữa nhóm dùng viên kết hợp liều cố định và nhóm dùng viên kết hợp riêng lẻ xét trên các đặc điểm: tuổi, giới, hút thuốc lá, bệnh lý kèm... Điều trị bằng viên kết hợp liều cố định mang lại hiệu quả hạ huyết áp và tỷ lệ đạt mục tiêu tốt hơn so với sử dụng kết hợp viên riêng lẻ.

Từ khóa: Viên thuốc phối hợp liều cố định; tăng huyết áp

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) hiện nay đang trở thành vấn đề hàng đầu mà nền y tế các nước kể

cả Việt Nam đều phải đối mặt [1]. Vấn đề điều trị tăng huyết áp, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát được tăng huyết áp vẫn chưa cao, điều này phụ thuộc vào nhiều nguyên nhân như chất lượng của hệ thống y tế, kiến thức người dân, chế độ sinh hoạt lối sống, sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Rõ ràng sử dụng viên phối hợp liều cố định giúp việc tuân thủ điều trị làm cho nhiều bệnh nhân đạt được HA mục tiêu hơn so với phối hợp viên riêng lẻ [10]. Hiện nay, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả của phối hợp thuốc liều cố định ở bệnh nhân tăng huyết áp, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân tăng huyết áp độ II hay III.

Đánh giá hiệu quả của viên thuốc phối hợp liều cố định so với kết hợp viên riêng lẻ ở bệnh nhân tăng huyết áp độ II và III.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được điều trị tại Khoa Nội Tim mạch - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 7/2016 đến tháng 7/2018.

- Tăng huyết áp độ II hoặc III (tương ứng với mức huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 100 mmHg), 53 bệnh nhân được điều trị với viên kết hợp liều cố định chứa perindopril 5mg/amlodipine 5mg; 45 bệnh nhân

được điều trị phối hợp riêng lẻ viên perindopril 5mg và viên amlodipine 5mg.

Tiêu chuẩn loại trừ

Tắc nghẽn đường ra thất trái (hẹp cung động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại, hẹp van động mạch chủ nặng); suy tim nặng hoặc sốc tim; phụ nữ có thai, hoặc cho con bú; hẹp động mạch thận hai bên; đột quy cấp; tiền sử dị ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc; suy thận hoặc suy gan nặng; rối loạn điện giải (đặc biệt là tăng kali máu, ...).

Thời gian điều trị

Gồm thời gian điều trị nội trú tại bệnh viện và thời gian điều trị ngoại trú sau xuất viện (30 ngày). Các bệnh nhân sau khi xuất viện được điều trị với viên phối hợp liều cố định và viên phối hợp viên riêng lẻ được phỏng vấn qua điện thoại sau khi kết thúc điều trị.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh và theo dõi.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện.

Tiêu chuẩn chẩn đoán, phân độ THA và mức đạt huyết áp mục tiêu

Dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán và phân độ tăng huyết áp của Hội Tim mạch Việt Nam/Phân hội Tăng huyết áp Việt Nam năm 2018 [1].

Đánh giá đạt hiệu quả kiểm soát huyết áp khi huyết áp tâm thu <140mmHg và huyết áp tâm trương < 90mmHg [9].

Phân tích và xử lý số liệu

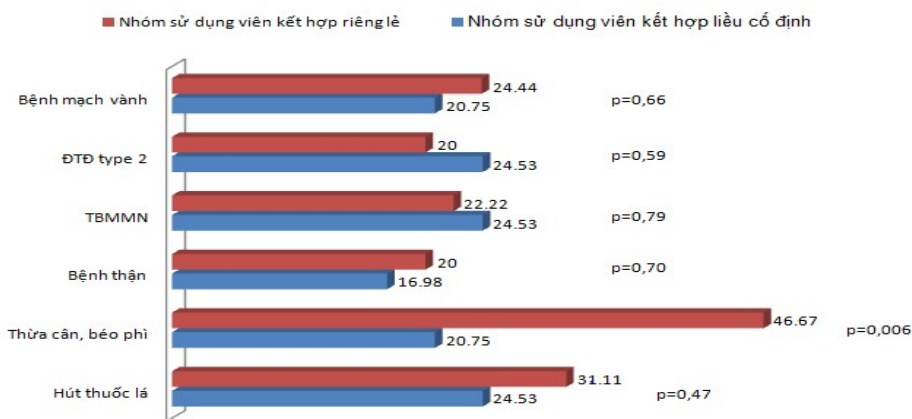
Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm viên cố định		Nhóm viên riêng lẻ		p	Chung		
	\bar{X}	± SD	± SD	\bar{X}		± SD	± SD	
Tuổi	70,85	14,53	69,58	15,16	> 0,05	70,27	14,76	
Cân nặng	52,36	10,42	57,09	11,29	0,03	54,53	11,03	
Chiều cao	157,77	7,88	159,49	8,86	> 0,05	158,56	8,35	
BMI	20,98	2,94	22,13	3,27	> 0,05	21,51	3,13	
	N (53)	%	N (45)	%	p	N	%	
Giới	Nam	26	49,07	26	57,78	> 0,05	52	53,06
	Nữ	27	50,94	19	42,22	> 0,05	46	46,94
Cao tuổi	39	73,58	31	68,89	> 0,05	70	71,43	



Biểu đồ một số đặc điểm lâm sàng của hai nhóm

Biểu đồ 1. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch của hai nhóm đối tượng nghiên cứu

Khi xét các YTNC như hút thuốc lá, thừa cân béo phì, bệnh thận, tai biến mạch máu não, đái tháo đường type 2, bệnh mạch vành, chỉ có đặc điểm thừa cân béo phì có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm điều trị viên kết hợp cố định và viên kết hợp riêng lẻ (20,75% so với 46,67%; p=0,006).

Bảng 2. Một số đặc điểm sinh hóa của hai nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm viên cố định		Nhóm viên riêng lẻ		P	Chung	
	\bar{X}	$\pm SD$	\bar{X}	$\pm SD$		\bar{X}	$\pm SD$
Glucose máu (mmol/L)	6,90	2,13	6,34	1,99	> 0,05	6,64	2,08
Cholesterol (mmol/L)	4,87	1,21	4,95	1,16	> 0,05	4,90	1,18
Triglycerid (mmol/L)	2,25	2,00	1,77	1,00	> 0,05	2,03	1,63
HDL-C (mmol/L)	1,24	0,36	1,32	0,50	> 0,05	1,28	0,43
LDL-C (mmol/L)	3,02	1,07	3,30	0,96	> 0,05	3,15	1,03
Ure (mmol/L)	5,90	5,97	5,85	2,71	> 0,05	5,88	4,74
Creatinin (μ mol/L)	75,00	23,31	83,07	49,15	> 0,05	78,70	37,46

Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm trên các thông số sinh hóa.

Bảng 3. Một số đặc điểm cận lâm sàng của hai nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm viên liều cố định		Nhóm viên riêng lẻ		P	Chung	
	n	%	n	%		n	%
Nhịp xoang	48	90,57	43	95,56	> 0,05	91	92,86
Dày thất (T) /ECG	9	16,98	16	35,56	0,04	25	25,51
Dày thất (T) /SÂ tim	26	49,10	20	44,40	> 0,05	46	46,94
	\bar{X}	$\pm SD$	\bar{X}	$\pm SD$	p	\bar{X}	$\pm SD$
EF (%)	69,61	6,70	68,21	9,16	> 0,05	68,97	7,92

Sự khác biệt về đặc điểm dày thất trái trên điện tâm đồ giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm khi xét trên tỷ lệ nhịp xoang, phân suất tống máu, và dày thất trái.

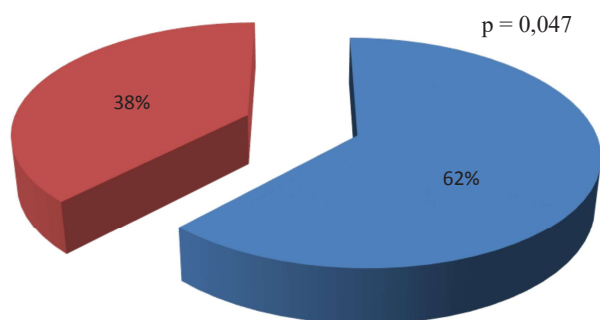
Bảng 4. Sự khác biệt giữa hai nhóm về các trị số huyết áp

Đặc điểm	Nhóm viên cố định		Nhóm viên riêng lẻ		P	Chung	
	\bar{X}	$\pm SD$	\bar{X}	$\pm SD$		\bar{X}	$\pm SD$
HATT ban đầu	169,34	13,23	168,00	9,44	0,57	168,72	11,61
HATTr ban đầu	84,72	12,03	82,89	9,20	0,40	83,88	10,81
HATB ban đầu	112,92	8,38	111,26	6,86	0,29	112,16	7,73
HATG ban đầu	127,03	8,04	125,44	6,56	0,29	126,30	7,40
Hiệu áp ban đầu	84,62	19,51	85,11	13,25	0,88	84,85	16,84
HATT/điều trị nội trú	142,36	25,13	145,67	20,55	0,48	143,88	23,08
HATTr/điều trị nội trú	80,94	9,25	82,33	9,63	0,47	81,58	9,41
HATB/điều trị nội trú	101,42	13,57	103,44	12,01	0,44	102,35	12,85
HATG/điều trị nội trú	111,65	16,27	114,00	13,85	0,45	112,73	15,18
Hiệu áp/điều trị nội trú	61,42	19,37	63,33	16,20	0,60	62,30	17,92
Độ chênh HATT	26,98	8,14	22,33	7,89			
Độ chênh HATTr	3,77	3,12	2,56	2,43			

Không có sự khác biệt về huyết áp tâm thu, tâm trương, huyết áp trung bình, huyết áp trung gian và hiệu áp lúc ban đầu và sau khi điều trị nội trú giữa hai nhóm; Huyết áp sau điều trị ở cả hai nhóm đều thấp hơn so với ban đầu.

3.2. Hiệu quả điều trị huyết áp của viên kết hợp liều cố định và kết hợp viên riêng lẻ

■ Nhóm viên kết hợp liều cố định ■ Nhóm viên kết hợp riêng lẻ



Biểu đồ 2. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được huyết áp mục tiêu của hai nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Sử dụng viên kết hợp liều cố định sẽ có nhiều bệnh nhân đạt được huyết áp mục tiêu hơn so với nhóm sử dụng kết hợp viên riêng lẻ, có ý nghĩa (p=0,047).

Sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị sau khi kết thúc điều trị ngoại trú

Số bệnh nhân được điều trị bằng viên kết hợp liều cố định và viên kết hợp riêng lẻ ban đầu lần lượt là 53 và 45. Sau khi điều trị nội trú, số bệnh nhân được tiếp tục với điều trị viên phối hợp liều cố định và viên phối hợp riêng lẻ còn theo dõi đến khi kết thúc 30 ngày điều trị của mỗi nhóm lần lượt là 20 và 27.

Một số đặc điểm nhân trắc và lâm sàng của hai nhóm điều trị ngoại trú

Bảng 5. Một số đặc điểm nhân trắc và lâm sàng giữa hai nhóm điều trị ngoại trú

Đặc điểm	Nhóm viên cố định (n = 20)		Nhóm viên riêng lẻ (n = 27)		P
	\bar{x}	\pm SD	\bar{x}	\pm SD	
Tuổi	72,45	12,71	70,41	14,19	0,61
BMI	20,88	3,25	21,90	2,10	0,27
	n	%	n	%	
Giới nam	7	35,00	16	59,26	0,10
Hút thuốc lá	4	20,00	9	33,33	0,31
TBMMN	6	30,00	5	18,51	0,36
Bệnh mạch vành	2	10,00	6	22,22	0,27
Đái tháo đường	6	30,00	5	18,51	0,36
Bệnh thận	2	10,00	3	11,11	0,90

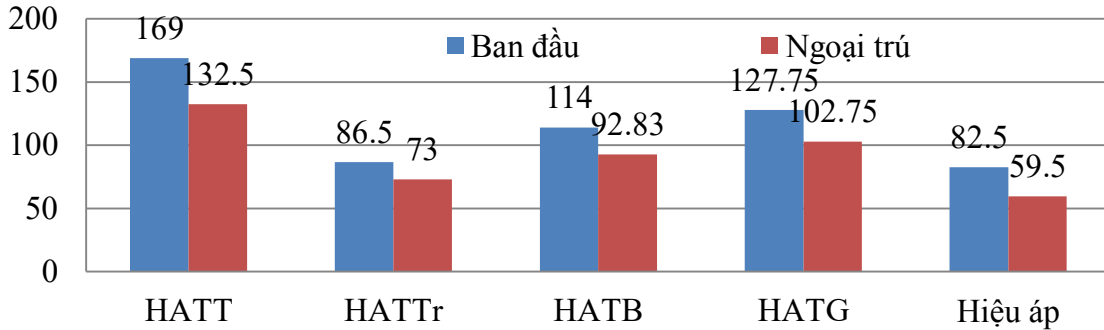
Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tuổi, BMI, giới, hút thuốc lá, bệnh mạch vành, đái tháo đường, bệnh thận và tai biến mạch máu não.

Sự khác biệt giữa hai nhóm về các trị số HA trong khi điều trị ngoại trú

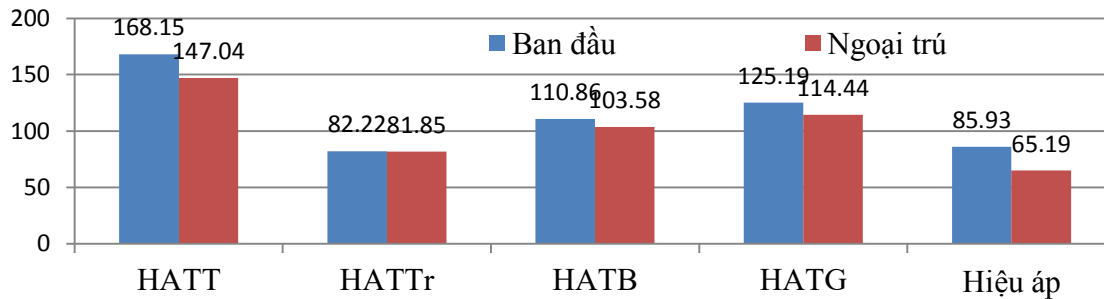
Bảng 6. Các trị số HA trong thời gian điều trị ngoại trú giữa hai nhóm

Đặc điểm	Nhóm viên cố định (n = 20)		Nhóm viên riêng lẻ (n = 27)		P
	M	\pm SD	M	\pm SD	
HATT ban đầu	169,00	10,21	168,15	10,39	0,78
HATTr ban đầu	86,50	13,09	82,22	8,92	0,19
HATB ban đầu	114,00	10,24	110,86	6,77	0,21
HATG ban đầu	127,75	9,39	125,19	6,72	0,28
Hiệu áp ban đầu	82,50	14,10	85,93	13,94	0,41
HATT ngoại trú	132,50	11,18	147,04	18,98	0,002
HATTr ngoại trú	73,00	4,70	81,85	10,01	< 0,001
HATB ngoại trú	92,83	4,99	103,58	11,62	< 0,001
HATG ngoại trú	102,75	6,17	114,44	13,11	< 0,001
Hiệu áp ngoại trú	59,50	11,91	65,19	15,28	0,17
Độ chênh HATT	36,50		21,11		0,002
Độ chênh HATTr	13,50		0,37		0,003

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chỉ số huyết áp (tâm thu, tâm trương, trung bình, hiệu áp, huyết áp trung gian, độ chênh huyết áp tâm thu và tâm trương) giữa hai nhóm sau điều trị ngoại trú ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3. Sự khác biệt về các chỉ số huyết áp của nhóm dùng viên kết hợp liều cố định



Biểu đồ 4. Sự khác biệt về các trị số huyết áp của nhóm dùng viên kết hợp riêng lẻ

Sự khác biệt giữa hai nhóm về sự tuân thủ điều trị ở ngoại trú

Đặc điểm	Tổng số được theo dõi ngoại trú (n= 47)				P	
	Phối hợp cố định (20)		Nhóm phối hợp riêng (27)			
	Trung bình	Tổng	Trung bình	Tổng		
Số ngày không dùng	17,25	345,00	29,00	783,00	0,001	
Tỉ lệ tuân trị	98,67%		87,65%		0,001	
	n	%	n	%		
Lý do quên thuốc	Quên	2	10,00	14	51,85	0,003
	Tác dụng phụ	0	0	1	3,70	0,38
Tác dụng phụ	Ho khan	3	15,00	3	85,19	0,69
	Phù chân	2	10,00	0	0	0,09

Số ngày không dùng thuốc của nhóm dùng viên phối hợp riêng lẻ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng viên phối hợp liều cố định, do đó tỷ lệ tuân trị của nhóm dùng viên phối hợp liều cố định cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng viên phối hợp riêng lẻ.

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $70,27 \pm 14,76$. Nhóm bệnh nhân nam chiếm ưu thế hơn nhóm bệnh nhân nữ (53,06% so với 46,94%). Cân nặng trung bình của bệnh nhân là $54,53 \pm 11,03$ kg. Chiều cao trung bình của các đối tượng trong nghiên cứu là $158,56 \pm 8,35$ cm. Giá trị BMI trung bình là $21,51 \pm 3,13$ kg/m².

Trong 98 bệnh nhân có 27 bệnh nhân hút thuốc lá, chiếm 27,6%. Số bệnh nhân thừa cân, béo phì (BMI ≥ 23 kg/m²) có 32 bệnh nhân, chiếm 32,65%. Trong nghiên cứu ASCOT-BPLA có 33% bệnh nhân trong nhóm amlodipine + perindopril hút thuốc lá [7], ACCOMPLISH có 11,2% bệnh nhân nhóm điều trị kết hợp ức chế men chuyển và amlodipine hút thuốc lá [5]. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ hút thuốc lá giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu ASCOT-BPLA ($p > 0,05$, CI 95%), ngược lại có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nghiên cứu chúng tôi với nghiên cứu ACCOMPLISH ($p < 0,05$, CI 95%). Nguyên nhân có thể do sự khác biệt về quần thể nghiên cứu [2]. Trong nghiên cứu chúng tôi, có 18 bệnh nhân có bệnh thận, chiếm 18,36% trong tổng số 98 bệnh nhân. Số bệnh nhân có tai biến mạch máu não là 23 bệnh nhân, chiếm 23,47%. Có 22 bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2, chiếm 22,45% và có 22 bệnh nhân có bệnh mạch vành [8]. Một nghiên cứu được thực hiện bởi Brent năm 2012, so sánh hiệu quả của đơn trị liệu, điều trị viên kết hợp riêng lẻ và viên kết hợp cố định, tỷ lệ chỉ mắc đái tháo đường và bệnh thận mạn ở nhóm dùng viên kết hợp riêng lẻ 39,4%, 41,6% và ở nhóm dùng viên kết hợp cố định là 47,7%, 38,5%; tỷ lệ mắc cả đái tháo đường và bệnh thận mạn ở nhóm dùng viên kết hợp riêng lẻ và viên cố định lần lượt là 19,1%, 13,8% [4].

Hiệu quả điều trị huyết áp của viên kết hợp liều cố định và kết hợp viên riêng lẻ

Huyết áp tâm thu, tâm trương, huyết áp trung bình, huyết áp trung gian và hiệu áp ban đầu

lần lượt lần lượt $168,72 \pm 11,61$; $83,88 \pm 10,81$; $112,16 \pm 7,73$; $126,30 \pm 7,40$; $84,85 \pm 16,84$ mmHg. Huyết áp tâm thu, tâm trương, huyết áp trung bình, huyết áp trung gian và hiệu áp sau điều trị nội trú lần lượt là $143,88 \pm 23,08$; $81,58 \pm 9,41$; $102,35 \pm 12,85$; $112,73 \pm 15,18$; $62,30 \pm 17,92$ mmHg. Các trị số huyết áp sau điều trị nội trú đều thấp hơn so với trị số ban đầu. Theo Takeshi Takami và cộng sự [6] trong nghiên cứu AORTA II, huyết áp tâm thu và tâm trương ban đầu lần lượt $151,8 \pm 5,5$; $85,8 \pm 5,1$ mmHg. Mức huyết áp ban đầu của Takeshi thấp hơn so với chúng tôi, do bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu ở Nhật Bản không chỉ có mức huyết áp độ II, III mà có cả độ I. Sau quá trình điều trị 2 năm, mức huyết áp tâm thu và tâm trương của cả hai nhóm đạt được $134,7 \pm 4,5$; $82,9 \pm 3,6$ mmHg (sự khác biệt của hai nhóm trong nghiên cứu này là không có ý nghĩa thống kê). So sánh với nghiên cứu chúng tôi, huyết áp tâm thu sau điều trị trong nghiên cứu AORTA thấp hơn, yếu tố đóng góp cho sự khác biệt này là mức huyết áp tâm thu lúc bắt đầu điều trị [6].

Số ngày không dùng thuốc của nhóm dùng viên phối hợp riêng lẻ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng viên phối hợp liều cố định, do đó tỷ lệ tuân trị của nhóm dùng viên phối hợp liều cố định cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng viên phối hợp riêng lẻ. Trong thời gian điều trị nội trú, nguyên nhân thay đổi điều trị chủ yếu do chưa kiểm soát được huyết áp (32,08% ở nhóm dùng viên kết hợp liều cố định và 26,67% ở nhóm dùng viên kết hợp riêng lẻ, không có sự khác nhau giữa hai nhóm). Nguyên nhân các bệnh nhân được điều trị ngoại trú không dùng thuốc gồm có quên và do tác dụng phụ.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 98 bệnh nhân tăng huyết áp độ II, III được điều trị bằng viên kết hợp liều cố định so với viên kết hợp riêng lẻ, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

Không có sự khác biệt giữa nhóm dùng viên

kết hợp liều cố định và nhóm dùng viên kết hợp riêng lẻ xét trên các đặc điểm: tuổi, giới, hút thuốc lá, bệnh lý kèm...

Điều trị bằng viên kết hợp liều cố định mang lại hiệu quả hạ huyết áp và tỷ lệ đạt mục tiêu tốt hơn so với sử dụng kết hợp viên riêng lẻ.

ABSTRACT

Evaluating treatment efficiency of fixed-dose combination antihypertensive drugs in patterns with class ii or class iii hypertension

Objectives: To describe the clinical and laboratory characteristics of patients with class II or III hypertension and evaluate the efficiency of the fixed-dose combination drugs compared with the individual pill combination in patients with class II or III hypertension.

Research subjects and methods: 98 patients diagnosed with class II or III hypertension (with systolic blood pressure ≥ 160 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 100 mmHg), 53 patients were treated with fixed-dose combination drugs containing perindopril 5mg/amlodipine 5mg; 45 patients were treated with an individual combination of perindopril 5 mg and amlodipine 5 mg tablets. Methods: Descriptive, comparative and follow-up research.

Results and conclusions: There was no difference between the group taking the fixed-dose combination drugs and the group taking the individual combination pill in terms of characteristics: age, gender, smoking, comorbidities... Treatment with the fixed-dose combination drugs has a better antihypertensive effect and goal achievement rate than the individual pill combination.

Keywords: Fixed-dose combination drugs; hypertension.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hội Tăng huyết áp Việt Nam (2018).** “Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*. 70, tr. 150-155.
2. **American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines (2018).** “2017 ACC/ AHA /AAPA/ ABC/ACPM/ AGS/APhA/ASH /ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults”, *Journal of the american college of cardiology*. 71(19), tr. 127-248.
3. **American Diabetes Association (2015).** “2015 American Diabetes Association (ADA) Diabetes Guidelines”, *Diabetes Care* (38(suppl 1)), tr. 1-93
4. **Egan B, Bandyopadhyay D và Shaftman SR (2012).** “Initial Monotherapy and Combination Therapy and Hypertension Control the First Year”, *Hypertension*. 59, tr. 1124-1131.
5. **Jamerson K và các cộng sự (2008).** “Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients”, *N Engl J Med*. 359, tr. 2417-2428.
6. **Julius S và et al (2004).** “Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial”, *Lancet*. 363, tr. 2022-2031.
7. **Michel E Bertrand, Roberto Ferrari và Cs (2010).** “Clinical synergy of perindopril and calcium channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study”. *AHJ* vol 159; No 5 may, 2010; p 795-802.

8. Simons LA, Chung E và Ortiz M (2017). “Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience”, *Current Medical Research and Opinion*. 33(10), tr. 1783-1787.

9. Doreen M. Rabi, MD, MSc, Kerry A. McBrien, MD, MPH, Ruth Sapir-Pichhadze, MD, MSc, PhD, và Cs (2020). “Hypertension Canada’s 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children”; *Canadian Journal of Cardiology* Vol 36; 2020; p 596-624.

10. Thomas Unger, Claudio Borghi and Cs. “2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines”. *Hypertension* Vol 75, N0 6; 2020.