

นัยทางคลินิกของการศึกษา ADVANCE ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ศุภนิมิต ทีชชุนหะเตียน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

Clinical Implications of ADVANCE Blood Pressure Lowering Trial in Patients with Type 2 Diabetes

Supanimit Teekachunhatean

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200 Thailand.

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูง

ความดันโลหิตสูงเป็นภาวะที่พบในผู้ป่วยเบาหวานได้บ่อยกว่าประชากรทั่วไป¹⁻³ และมีการศึกษาทางระบาดวิทยาและทางคลินิกมากมายที่แสดงว่า ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต รวมทั้ง macrovascular และ microvascular complications อื่นๆ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes)⁴⁻⁷ อย่างไรก็ตาม ก็มีหลักฐานทางการแพทย์อีกมากมายเช่นกันที่แสดงว่าการใช้ยาลดความดันโลหิตที่มีผลลดความเสี่ยงเหล่านี้ในผู้ป่วยดังกล่าว⁸ ยกตัวอย่างการศึกษาเหล่านี้ เช่น

United Kingdom Prospective Diabetes Studies (UKPDS)⁹ เป็นการศึกษาที่ประเมินผลต่อการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี systolic blood pressure (SBP) เริ่มต้นเฉลี่ยที่ระดับ 160/94 มม.ปรอท การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้รับการลด SBP ให้เหลือเฉลี่ย 154/87 มม.ปรอท (less tight BP control) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับการลด SBP ให้เหลือเฉลี่ย 144/82 มม.ปรอท (tight BP control) ผลการศึกษาแสดงว่าการควบคุมที่เข้มงวดมีผลลดอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับเบาหวาน (ลดลงร้อยละ 32, $p=0.019$), myocardial infarction (ลดลงร้อยละ 21, $p=0.13$), heart failure (ลดลงร้อยละ 56, $p=0.0043$), stroke (ลดลงร้อยละ 44, $p=0.013$) และ microvascular endpoint ซึ่งส่วนใหญ่ได้แก่ retinopathy photocoagulation (ลดลงร้อยละ 37, $p=0.0092$) เมื่อเทียบกับการควบคุมความดันโลหิตที่ไม่เข้มงวด

Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)¹⁰ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ isolated systolic hypertension (SBP \geq 160 มม.ปรอท; DBP $<$ 90 มม.ปรอท) ผลการศึกษาแสดงว่า การใช้ยาขับปัสสาวะ chlorthalidone 12.5-25 มก./วัน (ใช้เป็นยาเดี่ยวหรืออาจพิจารณาใช้ร่วมกับ atenolol หรือ reserpine) มีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิด major cardiovascular events ได้ถึงร้อยละ 34 (เมื่อเทียบกับยาหลอก) ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นหรือไม่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2

Hypertensive Optimal Treatment (HOT) study¹¹ เป็นการศึกษาที่ประเมินอุบัติการณ์ของ major cardiovascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke และ cardiovascular death) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม และกำหนดให้แต่ละกลุ่มได้รับยาลดความดันโลหิตเพื่อควบคุมให้ระดับ DBP ลดลงสู่ระดับเป้าหมายที่แตกต่างกัน (กล่าวคือ ≤ 90 , ≤ 85 และ ≤ 80 มม.ปรอท) ผลจากการแยกวิเคราะห์ข้อมูล (subgroup analysis) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณ 1,500 ราย พบว่าการกำหนดให้ระดับ DBP เป้าหมายมีค่า ≤ 80 มม.ปรอท มีผลลดอุบัติการณ์ของ major cardiovascular events อย่างมีนัยสำคัญถึงร้อยละ 51 เมื่อเทียบกับที่ระดับ DBP ≤ 90 มม.ปรอท

ข้อมูลข้างต้นล้วนเป็นตัวอย่างของหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนว่า การควบคุมความดันโลหิตให้ลดลงสู่ระดับเป้าหมาย ($<130/80$ มม.ปรอท)¹² มีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้

Advance Blood Pressure Lowering Trial

แม้ว่าจะมีข้อมูลที่สนับสนุนประโยชน์จากการลดความดันโลหิต แต่ในความเป็นจริงกลับพบว่า การควบคุมความดันโลหิตให้ลดลงสู่ระดับที่เหมาะสมยังคงไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร ทั้งในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีหรือไม่มีเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย¹³ ประเด็นดังกล่าวแสดงนัยว่า ความท้าทายในอนาคตประการหนึ่งของการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงคือ ความพยายามในการควบคุมความดันโลหิตให้ลดลงสู่ระดับที่เหมาะสม

อย่างไรก็ตาม การพิจารณาใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยอ้างอิงจากระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย (target-setting strategy) เป็นวิธีการแบบดั้งเดิมที่ก่อให้เกิดความยุ่งยากในทางปฏิบัติหลายประการ เช่น ต้องใช้ทรัพยากรที่มากขึ้น ต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ต้องนัดผู้ป่วยมาติดตามผลหลายครั้ง และต้องเฝ้าระวังโอกาสเกิดอาการข้างเคียงอย่างใกล้ชิด เป็นต้น ด้วยเหตุนี้ จึงมีข้อเสนอแนวคิดทางเลือกที่ว่า การเสริมยาลดความดันโลหิตแบบสูตรผสม (fixed combination) ร่วมไปกับยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยกำลังใช้อยู่ โดยไม่คำนึงถึงระดับความดันโลหิตก่อนใช้ยา น่าจะมีส่วนเพิ่มประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อีกทั้งยังเป็นแนวทางแบบเบ็ดเสร็จ (inclusive) และใช้ทรัพยากรน้อยกว่าแนวการรักษาแบบดั้งเดิม ดังนั้นแนวคิดดังกล่าวจึงนำไปสู่การศึกษาทางคลินิกที่ชื่อว่า ADVANCE - blood pressure lowering trial

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation) - blood pressure lowering trial¹⁴ เป็น double-blind, placebo-controlled trial ที่ศึกษาประสิทธิผลของ fixed combination ของ ACE inhibitor, perindopril และยาขับปัสสาวะ indapamide ต่อการป้องกันอุบัติการณ์ของ macrovascular และ microvascular events ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยไม่คำนึงถึงระดับความดันโลหิตก่อนใช้ยา รวมทั้งชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ได้รับอยู่เดิม หรืออาจกล่าวอีกนัยหนึ่งว่า เป็นการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ perindopril/Indapamide (Per/Ind) อย่างเป็นทางการ (routine administration) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ต้องมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้คือ เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุมากกว่า 55 ปี โดยผู้ป่วยอาจมีความดันโลหิตสูงหรือปกติก็ได้ แต่ต้องมีความเสี่ยงต่อ vascular events อย่างน้อย 1 ประการดังต่อไปนี้

- 1) อายุมากกว่า 65 ปี
- 2) มีประวัติ major macrovascular disease เช่น stroke, myocardial infarction, coronary revascularization, peripheral vascular disease, หรือ amputation เป็นต้น
- 3) มีประวัติ major microvascular disease เช่น macroalbuminuria หรือ diabetic retinopathy เป็นต้น
- 4) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานมานานกว่า 10 ปี ก่อนเข้าร่วมการศึกษา
- 5) มี major cardiovascular risk factor อื่นๆ ได้แก่ สูบบุหรี่, total cholesterol >6.0 mmol/l, HDL cholesterol <1.0 mmol/l, หรือ microalbuminuria

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยลงทะเบียนรวม 12,877 ราย แต่มีผู้ที่ถอนตัวระหว่างช่วง run-in จำนวน 1,737 ราย ทำให้มีผู้ป่วยที่ถูกสุ่มตัวอย่างทั้งสิ้นรวม 11,140 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม Per/Ind 5,569 ราย และกลุ่มยาหลอก 5,571 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม Per/Ind และกลุ่มยาหลอกยังคงได้รับการรักษาอยู่ (adherence) ถึงร้อยละ 73 และ 74 ตามลำดับ (รูปที่ 1) สาเหตุหลักของการถอนตัวออกจากการศึกษาในกลุ่ม per/Ind และกลุ่มยาหลอก เป็นผลมาจากการตัดสินใจของผู้ป่วยและการที่ไม่สามารถมาพบแพทย์ได้ตามกำหนด (ร้อยละ 9.4 เทียบกับ 11.4), อาการไอ (ร้อยละ 3.3 เทียบกับ 1.3), ความดันโลหิตต่ำและเวียนศีรษะ (ร้อยละ 1.2 เทียบกับ 0.4), และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (ร้อยละ 1.2 เทียบกับ 1.2)

ทั้งนี้ร้อยละ 35 ของกลุ่มตัวอย่างมี macrovascular complications และร้อยละ 10 ของกลุ่มตัวอย่างมี microvascular complications อยู่ก่อนที่จะเข้าร่วมโครงการ นอกจากนี้ ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 มีภาวะความดันโลหิตสูงมาก่อน และได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว โดยมีระดับความดันโลหิตเฉลี่ยเมื่อแรกเข้าการศึกษาเท่ากับ 145/81 มม.ปรอท (รูปที่ 2)

การรักษา

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมในการศึกษานี้จะได้รับ Per/Ind ในช่วง run-in เป็นเวลา 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาได้อย่างต่อเนื่องโดยปราศจากผลข้างเคียงจะถูกรandomized เป็น 2 กลุ่มดังกล่าวแล้วข้างต้น ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มตัวอย่างให้อยู่ในกลุ่ม Per/Ind จะได้รับการเสริมยานี้ในขนาด 2/0.625 มก. เป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นจะเพิ่มขนาดยาเป็น 4/1.25 มก. แล้วติดตามผลเป็นระยะเวลา 4-5 ปี

นอกเหนือจาก Per/Ind (และยาหลอก) การศึกษานี้ยังอนุญาตให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาลดความดันโลหิตชนิดใดก็ได้

(ยกเว้น thiazides) เพื่อให้สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยเคยใช้ ACEIs ชนิดอื่น (ที่นอกเหนือจาก perindopril) อยู่แต่เดิม จะมีการเปลี่ยนมาใช้ open-label perindopril ในขนาดไม่เกิน 4 มก./วัน ทั้งนี้ เพื่อควบคุมให้ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม Per/Ind ได้รับ perindopril ในขนาดรวมทั้งสิ้นไม่เกินขนาดสูงสุดคือ 8 มก./วัน

ผลการศึกษา

เมื่อติดตามผลเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 4.3 ปี พบว่า กลุ่ม Per/Ind และกลุ่มยาหลอกมีระดับความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดช่วงเวลาติดตามผลอยู่ที่ระดับ 134.7/74.8 มม.ปรอท และ 140.3/77.0 มม.ปรอท ตามลำดับ กล่าวคือ กลุ่ม Per/Ind มีระดับ SBP/DBP เฉลี่ยที่ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกเท่ากับ 5.6/2.2 มม.ปรอท (รูปที่ 2)

ส่วนการประเมินผลของการรักษาต่อ morbidity และ mortality พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Per/Ind มีอุบัติการณ์ของ “major macrovascular และ microvascular events” (combined primary outcome) ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก โดยมี ค่า relative risk reduction (RRR) เท่ากับร้อยละ 9 (p=0.041) (รูปที่ 3) นอกจากนี้ Per/Ind ยังเป็นการรักษาที่มีประโยชน์ไม่ว่าจะทำการแยกวิเคราะห์โดยพิจารณาจากอายุ เพศ ค่าเริ่มต้นของระดับ SBP (≥ 140 มม.ปรอท หรือ < 140 มม.ปรอท) ประวัติความดันโลหิตสูง ระดับ HbA1c (น้อยกว่าร้อยละ 7.5 หรือน้อยกว่าเท่ากับร้อยละ 7.5) การรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น (มี ไม่มี) การใช้ร่วมกับ ACEIs

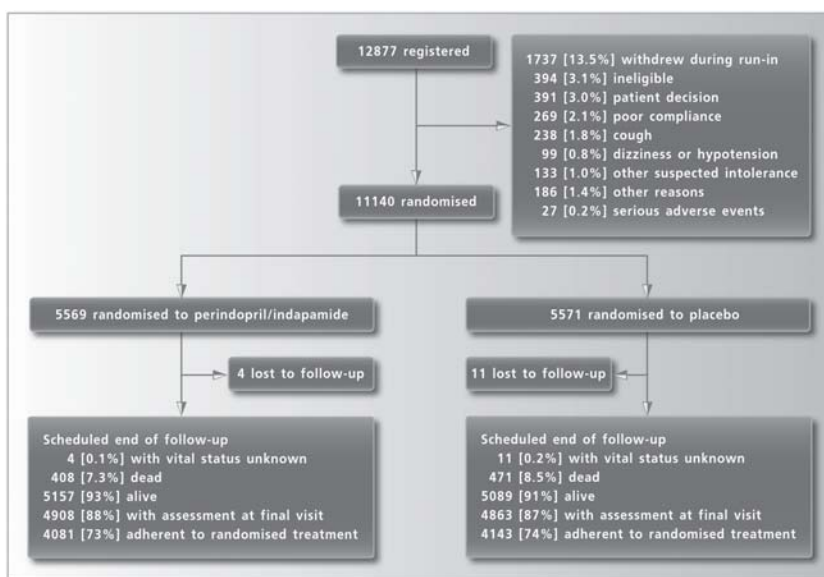
(มี ไม่มี) การรักษาด้วย statins (มี ไม่มี) หรือการรักษาด้วย anti-platelets (มี ไม่มี)

นอกจากนี้ กลุ่ม Per/Ind ยังมีอุบัติการณ์ของ all-cause mortality ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า RRR เท่ากับร้อยละ 14 (p=0.025) (รูปที่ 4) ทั้งนี้ เป็นผลสืบเนื่องมาจาก cardiovascular mortality ที่ลดลง (ลดลงร้อยละ 18; p=0.027) (รูปที่ 5)

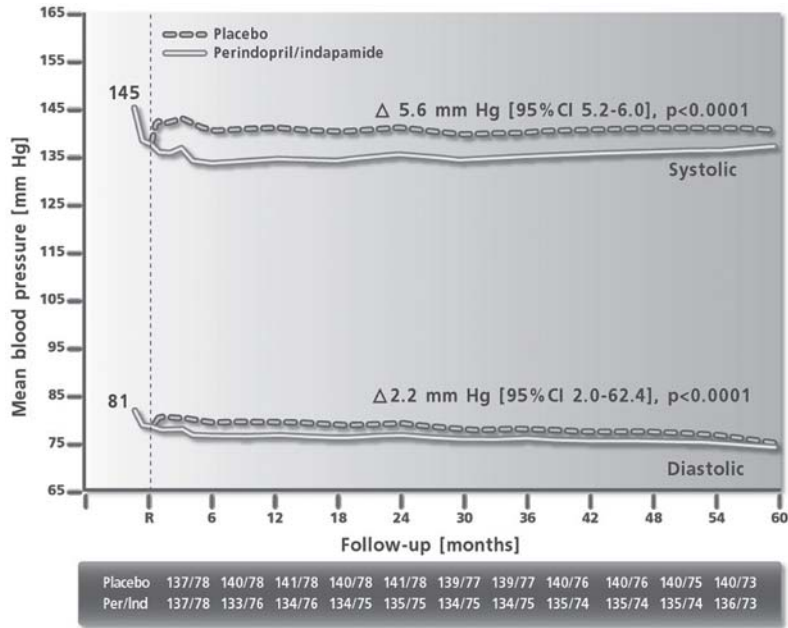
อนึ่ง พบว่ากลุ่ม Per/Ind มีอุบัติการณ์ของ total coronary events ที่ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ลดลงร้อยละ 14; p=0.020) และมีอุบัติการณ์ของ total renal events รวมทั้ง new microalbuminuria ที่ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ลดลงร้อยละ 21; p<0.0001) (รูปที่ 5) อย่างไรก็ตาม พบว่ากลุ่ม Per/Ind มีอุบัติการณ์ของ cerebrovascular events และ eye events ที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือมี RRR เพียงร้อยละ 6 และร้อยละ 5 ตามลำดับ

นัยทางคลินิกของ ADVANCE trial

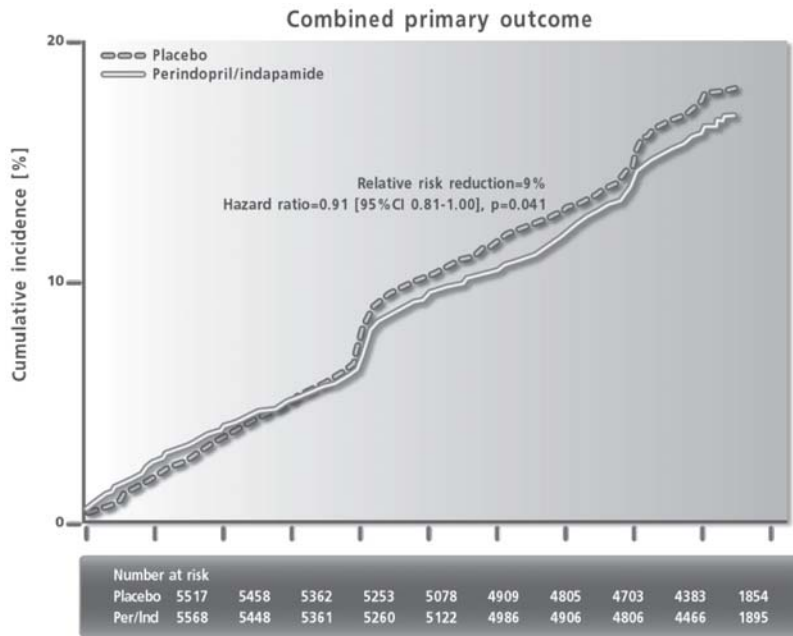
ผลการศึกษามาตรฐาน แสดงนัยว่า การใช้ Per/Ind ร่วมกับการรักษามาตรฐาน (ยาลดความดันโลหิต statins, aspirin และยาลดน้ำตาลในเลือด) มีผลลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งนี้ กลุ่มผู้วิจัยได้เสนอแนะว่า การรักษาดังกล่าวน่าจะเป็นวิธีการที่เหมาะสม เนื่องจากเป็นวิธีที่ปฏิบัติได้จริง ปลอดภัย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนยาได้ดี และไม่จำเป็นต้องเฝ้าติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด



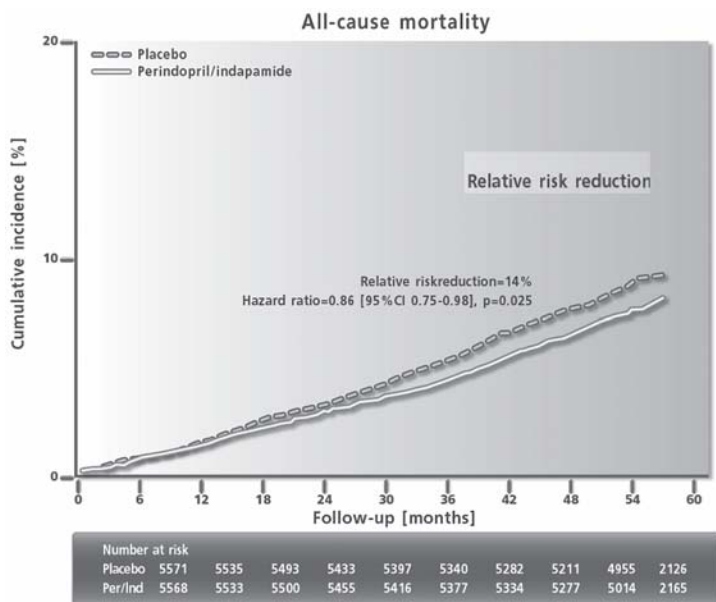
รูปที่ 1 แบบแผนของการศึกษาที่มีการสุ่มตัวอย่างเพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย perindopril/indapamide กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) [เอกสารอ้างอิงหมายเลข 14]



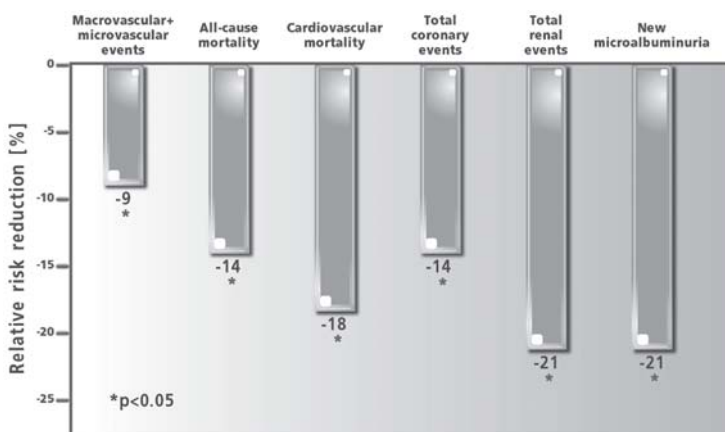
รูปที่ 2 ความดันโลหิตเฉลี่ย (systolic และ diastolic blood pressure) ในช่วง run-in และหลังจากที่ถูกสุ่มตัวอย่างให้ได้รับ perindopril/indapamide (Per/Ind) หรือยาหลอก (placebo) โดย Δ หมายถึง ความแตกต่างเฉลี่ยระหว่างกลุ่มตัวอย่างตลอดระยะเวลาที่มีการติดตามผล, R หมายถึง การสุ่มตัวอย่าง (randomisation) [เอกสารอ้างอิงหมายเลข 14]



รูปที่ 3 อุบัติการณ์ของ “major macrovascular และ microvascular events” (combined primary outcome) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย perindopril/indapamide (Per/Ind) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) [เอกสารอ้างอิงหมายเลข 14]



รูปที่ 4 อุบัติการณ์ของ all-cause mortality ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย perindopril/indapamide (Per/Ind) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) [เอกสารอ้างอิงหมายเลข 14]



รูปที่ 5 Relative risk reduction ของ microvascular และ macrovascular events, all-cause mortality, cardiovascular mortality, total coronary events, total renal events และ new microalbuminuria ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย perindopril/indapamide เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) [เอกสารอ้างอิงหมายเลข 14,15]

ผลดังกล่าวก่อให้เกิดคำถามสำคัญที่ว่า การใช้ Per/Ind เหมาะสมสำหรับนำมาใช้เป็นวิธีการรักษาแบบกิจวัตร สำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่แม้ว่าจะไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วยหรือไม่ ประเด็นดังกล่าว มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหัวใจและหลอดเลือด 2 ท่านคือ Grassi และ Mancia ได้แสดงความเห็นว่า ผลจาก ADVANCE trial บ่งชี้ว่า Per/Ind เป็นการรักษาที่มีประโยชน์ไม่ว่าจะแยกวิเคราะห์ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีค่าเริ่มต้นของระดับ SBP ≥ 140 มม.ปรอท หรือ < 140 มม.ปรอท ดังนั้น

ข้อมูลดังกล่าวจึงสนับสนุนการใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานที่แม้จะไม่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย¹⁵ ทั้งนี้ ข้อคิดเห็นดังกล่าวยังเป็นไปในทิศทางเดียวกับ European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESC-ESH) guidelines ปี ค.ศ. 2007¹⁶ ที่เสนอแนะให้เริ่มใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แม้ว่าความดันโลหิตจะยังคงอยู่ในช่วง high-normal (SBP=130-139 และ/หรือ DBP=85-89 มม.ปรอท)

สรุป

ความดันโลหิตเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในผู้ป่วยเบาหวาน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องควบคุมระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย (คือ <130/80 มม.ปรอท) แต่ในเวชปฏิบัติกลับพบว่าเป็นสิ่งที่ทำได้ไม่ง่ายนัก การเสริม Per/Ind ร่วมไปกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 กว่า 11,000 ราย ใน ADVANCE blood pressure lowering trial แสดงว่า Per/Ind มีผลลดความเสี่ยงต่อ macrovascular และ microvascular events ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งนี้ การรักษาดังกล่าวเป็นวิธีที่ปฏิบัติได้จริง ปลอดภัย ทนยาได้ดี และไม่จำเป็นต้องเฝ้าติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ ผู้วิจัยและผู้เชี่ยวชาญบางท่านยังเชื่อว่า ในอนาคตการใช้ Per/Ind อาจกลายเป็นวิธีการรักษาแบบกิจวัตรสำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่แม้ว่าจะไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979; 241:2035-8.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med 1991; 151:1141-7.
- Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? JAMA 1991; 265:627-31.
- Williams B. The Hypertension in Diabetes Study (HDS): a catalyst for change. Diabet Med 2008; 25 (Suppl 2):13-9.
- Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, Himmelman A, Rosengren A, Andersson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. J Hypertens 2007; 25:1311-7.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321:412-9.
- Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. J Am Soc Nephrol 2005; 16:3027-37.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165:1410-9.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703-13.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255-64.
- Hansson L, Zanchetti A, Carraters G, For the HOT study group. Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351:1755-62.
- Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. J Hypertens 2007; 25(Suppl 1):S7-12.
- Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. J Hypertens 2002; 20:1461-4.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370:829-40.
- Grassi G, Mancia G. The ADVANCE Trial: results, clinical implications and perspectives. E-journal of cardiology practice 2008; 6:28. Available at: <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume6/Pages/vol6n28.aspx>
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25:1105-87.

