

# Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Татьяна Юльевна Демидова\*, Оксана Андреевна Кисляк

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Артериальная гипертензия (АГ) является мощным и модифицируемым фактором риска развития макрососудистых и микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД). Больные с АГ, страдающие СД, относятся к группе высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек.

Сочетание СД 2 типа и АГ резко увеличивает риск развития терминальных стадий микрососудистых и макрососудистых диабетических осложнений: слепоты, терминальной стадии хронической болезни почек, ампутации нижних конечностей, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ухудшает прогноз и качество жизни больных.

Многочисленные данные свидетельствуют, что контроль за уровнем АД у больных СД может иметь решающее значение для улучшения долгосрочного прогноза. Это наблюдение не теряет своей актуальности даже при появлении новых противодиабетических препаратов, обладающих доказанными кардио- и нефропротективными эффектами.

Современные клинические исследования и метаанализы продемонстрировали приоритет комбинированной антигипертензивной терапии, повышающей эффективность целевой коррекции АД и профилактики отдаленных осложнений у больных СД 2 типа.

В данной статье мы хотим обратить внимание на особенности АГ у больных СД, на двунаправленность патогенетических механизмов этих заболеваний, обсудить новые алгоритмы лечения и терапевтические потребности таких пациентов. Важно подчеркнуть понимание целостности и единства патологических механизмов, коррекция которых крайне важна. Не удивительно, что инновационная патогенетически ориентированная сахароснижающая терапия логично демонстрирует способность снижать АД. Синергизм эффектов впервые позволяет успешно реализовывать стратегию многофакторного контроля у больных СД 2 типа и снижать риски микро- и макрососудистых осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые риски, гипотензивные препараты.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):623-634. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-02

## The Peculiarity of Process and Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Tatyana Yu. Demidova\*, Oksana A. Kislyak

Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Arterial hypertension (AH) is powerful and modifying factor of developing macrovascular and microvascular complications of diabetes. Patients with AH and diabetes belong to group with high and very high levels risk of developing cardiovascular complications and chronic kidney disease.

The combination of type 2 diabetes mellitus and AH dramatically increases the risk of developing terminal stages of microvascular and macrovascular diabetic complications: blindness, end-stage chronic kidney disease, amputation of the lower extremities, myocardial infarction, cerebral stroke, worsens the patients prognosis and quality of life.

There is ample evidence that blood pressure control in diabetic patients may be critical for improving long-term prognosis. This observation does not lose its relevance even with the emergence of new antidiabetic drugs with proven cardio- and nephroprotective effects.

Modern clinical researchers and meta-analysis show the priority of combined antihypertensive therapy, which increases the efficacy of blood pressure correction and prophylaxis of long-term complications in patients with type 2 diabetes.

In this article we want to pay attention to features of AH in patients with diabetes, to bi-directional pathogenic mechanisms, to discuss the new algorithms of the treatment and therapeutic needs of these patients. It is important to accent the understanding of the integrity and unity of pathogenic mechanisms which are needed in correction. Innovative antihyperglycemic therapy demonstrates the ability of blood pressure decrease. The synergy of effects let us successfully realize the strategy of multi-factor control and reduce a risk of micro- and macrovascular complications.

**Keywords:** arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, antihypertensive medicine.

**For citation:** Demidova T.Y., Kislyak O.A. The Peculiarity of Process and Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):623-634. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-02

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): t.y.demidova@gmail.com

## Эпидемиология

На основании офисных значений артериального давления (АД) установлено, что число больных артериальной гипертензией (АГ) в мире составляло в 2015 г. 1,13 млрд, при этом более 150 млн проживают в Центральной и Восточной Европе [1]. Распростра-

ненность АГ среди взрослого населения составляет 30-45%, при этом стандартизованная по возрасту распространенность составляла в 2015 г. 24% среди мужчин и 20% среди женщин [1]. Такая высокая распространенность АГ одинакова во всем мире, не зависит от уровня дохода и не различается в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода. АГ встречается чаще в пожилом возрасте, ее распространенность у лиц старше 60 лет составляет >60%.

Received/Поступила: 15.07.2020

Accepted/Принята в печать: 17.07.2020

Поскольку в мире наблюдаются процессы старения населения, широкая распространенность сидячего образа жизни и увеличения массы тела, количество случаев АГ будет продолжать расти во всем мире. Установлено, что к 2025 г. число больных АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 млрд. [1]. В то же время распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире по-прежнему растет в геометрической прогрессии, и ожидается, что к 2045 г. количество пациентов увеличится с 463 млн до 700 млн человек, а вместе с этим может увеличиться и число осложнений [2]. Известно, что СД 2 типа представляет собой важнейшую медико-социальную проблему, характеризуется хроническим прогрессирующим течением, ассоциирован с высокой инвалидизацией ввиду развития микро- и макрососудистых осложнений, а также сохраняет лидирующие позиции среди основных причин смерти.

Распространенность АГ у больных СД 2 типа значительно выше, чем в общей популяции, и в большинстве случаев опережает дебют СД. Распространенность АГ среди лиц с не диагностированным диабетом составила 51,1%, среди лиц с диагностированным диабетом – 58,8%, у пациентов с преддиабетом – 34,2% и у лиц с нормогликемией – 23,8% [2]. В исследовании M. Nowakowska и соавт. АГ была наиболее частым состоянием среди сопутствующих заболеваний у пациентов с СД, ее распространенность составила 45,8% среди женщин и 42,8% – среди мужчин [3]. Распространенность СД с одним или двумя сопутствующими заболеваниями составила 33,3% для наименее неблагополучных районов и 32,7% – для наиболее неблагополучных районов [2]. Это свидетельствует об общих патогенетических механизмах указанных заболеваний и сопровождается развитием сходных метаболических и сосудистых нарушений.

### **Особенности развития, факторы риска артериальной гипертензии при сахарном диабете**

Сочетание СД 2 типа и АГ резко увеличивает риск развития терминальных стадий микрососудистых диабетических осложнений (хроническая почечная недостаточность, слепота, ампутация нижних конечностей), инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ухудшает прогноз и качество жизни больных. Так, при СД 2 типа без АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта в 2-3 раза выше, чем в общей популяции, риск хронической почечной недостаточности возрастает в 15-20 раз, полной потери зрения в 10-20 раз, гангрены – в 20 раз. Наличие сопутствующей АГ еще, как минимум, в 2-3 раза повышает риск развития этих осложнений даже при удовлетворительном контроле метаболических параметров. В исследовании MRFIT [4] было показано, что АГ ассоциируется с 23-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета.

Многочисленные данные свидетельствуют, что контроль за уровнем АД у больных СД может иметь решающее значение для улучшения долгосрочного прогноза. Это наблюдение не теряет своей актуальности даже при появлении новых противодиабетических препаратов, обладающих доказанными кардио- и нефропротективными эффектами. Первые доказательства этого факта были получены еще в исследовании UKPDS, где сравнивали пациентов СД 2 типа с более и менее интенсивной стратегией антигипертензивной терапии (АГТ). Уровень АД в группе более интенсивного контроля составил 144/82 мм рт.ст. против 154/87 мм рт.ст. в группе сравнения ( $p=0,0001$ ), разница в уровнях систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составила 10 мм рт.ст. и 5 мм рт.ст., соответственно. Однако стратегия интенсивной АГТ сразу продемонстрировала убедительные преимущества в снижении на 24% всех осложнений, связанных с СД, на 32% – смертей от СД и на 44% – от мозговых инсультов (все различия статистически значимы) [5]. Эти результаты нашли продолжение и в исследовании HOT, показавшем, что достижение уровня диастолического АД 80 мм рт.ст. у больных с СД приводит к снижению в 23 раза риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности [6]. Таким образом, риск ССО у больных СД напрямую зависит от динамики АД и становится минимальным при достижении его целевого уровня.

АГ при СД 2 типа редко возникает изолированно и обычно ассоциирована с другими факторами сердечно-сосудистого риска, такими как ожирение, дислипидемия, гипергликемия и др. Это потенцирует их негативный вклад в суммарный сердечно-сосудистый прогноз, т.е. вероятность возникновения сердечно-сосудистой смертности у конкретного пациента в течение определенного периода времени, расчет которого представляет собой важную часть процесса стратификации риска для больных АГ [1]. Факторы, оказывающие влияние на параметры сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, приведены в табл. 1. Больные с АГ и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием, включая бессимптомные атеросклеротические бляшки, выявленные при визуализации, СД 1 и 2 типов, значимо повышенным единственным фактором риска (в том числе с АГ 3 степени) или хронической болезнью почек (ХБП) стадии 3-5, автоматически относятся к категориям очень высокого (риск сердечно-сосудистой смертности  $\geq 10\%$ ) или высокого (сердечно-сосудистая смертность 5-10%) 10-летнего сердечно-сосудистого риска, что отражено в табл. 2 [1].

**Table 1. Factors determining cardiovascular risk in hypertensive patients (adapted from [1])**

**Таблица 1. Факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск у больных АГ (адаптировано из [1])**

<b>Демографические характеристики и лабораторные параметры</b>
Пол (мужчины/женщины)
Возраст
Курение (в настоящем или прошлом)
Уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП
Мочевая кислота
Сахарный диабет
Избыточная масса тела или ожирение
Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин)
Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье
Ранняя менопауза
Малоподвижный образ жизни
Психологические и социально-экономические факторы
Частота сердечных сокращений (значение в покое >80 уд/мин)
<b>Бессимптомное поражение органов, опосредованное гипертензией</b>
Артериальная жесткость: Пульсовое давление (у пожилых пациентов) $\geq 60$ мм рт.ст. Каротидно-феморальная СПВ >10 м/с
ЭКГ признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона >35 мм, или амплитуда зубца R в отведении aVL $\geq 11$ мм, или корнельское произведение >2440 мм $\times$ мс или корнельский вольтажнй индекс >28 мм для мужчин и >20 для женщин)
Эхокардиографические признаки ГЛЖ (индекс массы ЛЖ: для мужчин >50 г/м <sup>2,7</sup> , для женщин >47 г/м <sup>2,7</sup> (рост в метрах <sup>2,7</sup> ); индексация на площадь поверхности тела может быть использована у пациентов с нормальной массой тела; масса ЛЖ/ППТ г/м <sup>2</sup> >115 (мужчины), >95 (женщины))
Микроальбуминурия (30-300 мг/24 ч) или повышение отношения альбумин/креатинин (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)
Умеренная ХБП с СКФ >30-59 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> или тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9
Выраженная ретинопатия: геморрагическая или экссудативная, отек зрительного нерва
<b>Диагностированные ССЗ или почечные заболевания</b>
Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда
Наличие атероматозных бляшек при визуализации
Сердечная недостаточность, в том числе с сохраненной фракцией выброса
Заболевание периферических артерий
Фибрилляция предсердий
ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СПВ – скорость пульсовой волны, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ППТ – площадь поверхности тела, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда

**Table 2. Stratification of cardiovascular risk (adapted from [1])**

**Таблица 2. Стратификация сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [1])**

<b>Уровень сердечно-сосудистого риска</b>	<b>Категории пациентов</b>
<b>Очень высокий риск</b>	Пациенты с СД и диагностированным ССЗ или поражением другого органа-мишени или >3 больших факторов риска или ранним развитием СД 1 типа с большой его длительностью (>20 лет)
<b>Высокий риск</b>	Пациенты с СД длительностью >10 лет без поражения органов-мишеней и одним любым дополнительным фактором риска
<b>Умеренный риск</b>	Молодые пациенты с СД 1 типа в возрасте <35 лет или с СД 2 типа в возрасте <50 лет с длительностью СД <10 лет без других факторов риска

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СД – сахарный диабет

Такие пациенты не нуждаются в дополнительной оценке сердечно-сосудистого риска для решения вопроса о необходимости медикаментозной коррекции АД и других установленных факторов риска. Всем остальным больным рекомендуется проводить оценку 10-летнего сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE [1].

Известно, что клиническое течение АГ у больных СД 2 типа имеет ряд характерных отличительных признаков, таких как специфические нарушения суточного ритма АД, склонность к ортостатической гипотонии, высокая соль-чувствительность (рис. 1).

При СД суточный ритм АД изменяется даже у больных с нормальным АД. Среди больных СД типа 1 при отсутствии диабетической нефропатии (при нормоальбуминурии) 33% относятся к лицам с недостаточным снижением АД в ночные часы (нон-дипперы). На стадии микроальбуминурии их количество возрастает до 58%, а число лиц с нормальным профилем АД (дипперы) снижается до 23% [7].

Во многом нарушения суточного ритма АД обусловлены действием оксидативного стресса и глюкозотоксичности на нервные волокна, поражением вегетативной нервной системы (автономной полинейропатии), в результате чего теряется физиологическая ауторегуляция сосудистого тонуса. Кроме того, для больных СД характерно отсутствие снижения ночного уровня АД в силу извращения суточного ритма и активности ренин-ангиотензиновой системы (РААС). В норме повышение активности РААС происходит в дневные часы, и снижение – в ночное время. При АГ активность РААС достигает максимальных значений к полночи, постепенно снижаясь к ранним утренним часам, и вновь нарастает в дневное

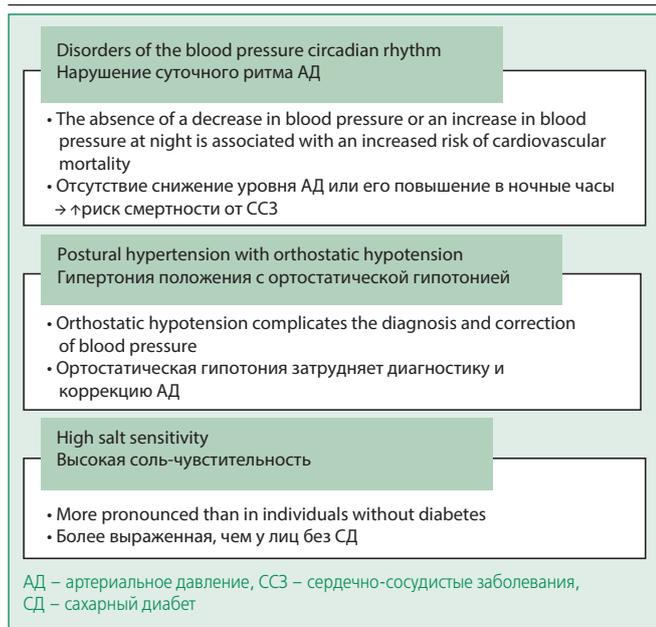


Figure 1. Clinical features of hypertension in patients with type 2 diabetes

Рисунок 1. Клинические особенности АГ у больных СД 2 типа

время. Убедительно доказано, что отсутствие снижения уровня АД в ночные часы, а особенно, его ночное повышение, сопряжено с высоким риском ССО. Поэтому больным СД рекомендуют определять не только офисное АД, но и выполнять его суточный мониторинг, позволяющий регистрировать характерные нарушения колебаний АД и корректировать состав и режим АГТ [7]. Наблюдаемая у пациентов с СД 2 типа и АГ склонность к ортостатической гипотонии вследствие нарушения регуляции сосудистого тонуса существенно затрудняет как диагностику, так и ее лечение. Допустимым при перемене положения из горизонтального в вертикальное считается снижение САД не более чем на 20 мм рт.ст. и ДАД – не более чем на 10 мм рт.ст. [7]. Высокая соль-чувствительность, по-видимому, обусловлена снижением объема экскретируемого и повышением циркулирующего в крови натрия, вследствие антинатрийуретического эффекта инсулина и увеличения реактивности сосудов в ответ на воздействие сосудосуживающих факторов [7].

### Патогенетические механизмы

Среди основных патогенетических механизмов развития АГ у пациентов с СД 2 типа, хорошо описанных на настоящий момент, следует выделить синдром инсулинорезистентности с сопутствующей гиперинсулинемией и гиперактивность РААС. Так, характерная для пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа в дебюте заболевания гиперинсулинемия, развивающаяся компенсаторно на фоне рецепторной инсулинорезистентности, способствует активации сим-

патической нервной системы и внутриклеточному накоплению натрия и кальция вследствие блокировки активности Na-K- и Ca-Mg-АТФазы, повышению реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах, развитию эндотелиальной дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению сосудистой стенки. Стимуляция симпатической нервной системы при гиперинсулинемии сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сопротивления сосудов, что неизбежно приводит к повышению АД и увеличивает частоту сердечных сокращений [7]. Предполагают, что инсулин может активировать симпатическую нервную систему путем прямого воздействия на центральную нервную систему, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса. Также инсулин может блокировать активность парасимпатической нервной системы, связываясь с рецепторами на поверхности нейронов, тем самым активируя симпатическую нервную систему [8]. Обладая митогенными свойствами, инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к еще большему утолщению их стенки. Связываясь с рецепторами клеток эндотелия, инсулин может стимулировать секрецию оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) и фосфатидил инозитол-3-киназу (PI3-K), однако в условиях инсулинорезистентности молекулы NO не синтезируются. Этот механизм участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки, реализуя сосудорасширяющий и антиатерогенный эффекты инсулина, которые в условиях инсулинорезистентности существенно ослабевают. С другой стороны, инсулин запускает каскад посредников (белков семейства Ras, Raf, MEK), повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (MAPK). Это приводит к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, активации синтеза эндотелина-1 (сосудосуживающего фактора) и повышению АД. Поэтому гиперинсулинемия не только не снижает АД, а напротив, оказывает гипертензивное и атерогенное действие [7].

### Нарушение работы ренин-ангиотензиновой системы при сахарном диабете 2 типа

Уровень активности ренина обратно коррелирует с качеством контроля гликемии, оцененным по уровню гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ). Чем хуже компенсация диабета и выше уровень  $Hb_{A1c}$ , тем меньше активность ренина плазмы. В то же время уровень циркулирующего ангиотензина (АТ) II не коррелировал с уровнем  $Hb_{A1c}$  и оставался стабильно высоким. Поскольку АТ II является ингибитором почечного синтеза ренина, то гипоренинемическое состояние при СД свя-

зывают с высокой активностью локально-почечного АТ II. Установлено, что локально-почечная концентрация АТ II в 1000 раз превышает его содержание в плазме. Аналогичная локальная РААС было обнаружена при СД в тканях сердца и эндотелии сосудов. Патогенное действия АТ II при СД связывают не только с его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. В почках АТ II может вызывать внутриклубочковую гипертензию, способствовать склерозированию и фиброзированию почечной ткани, в ткани сердца – активировать процессы ремоделирования миокарда, в стенке сосуда – провоцировать развитие атеромы.

При СД может отмечаться не только повышенная активность тканевой РААС, но и патологически высокая чувствительность сосудов к вазопрессорному действию АТ II. Причины такой гиперчувствительности сосудов не вполне ясны. Предполагается, что это может быть связано с повышенной концентрацией АТ1- и АТ2-рецепторов в тканях органов-мишеней. В качестве альтернативного объяснения предполагают, что гиперреактивность сосудов в ответ на воздействие АТ II при СД может быть обусловлена снижением активности NO, противостоящего в нормальных условиях действию АТ II [7].

Применение современных молекулярно-биологических технологий позволило установить, что пострецепторные сигнальные системы АТ II и инсулина тесно взаимосвязаны. Инсулин после взаимодействия со своими рецепторами на поверхности клетки индуцирует тирозин-фосфорилирование белков IRS-1 и IRS2. Далее молекулы IRS активируют PI-3K, через которую осуществляются передача сигнала и реализация метаболических и сосудорасширяющих эффектов инсулина (транспорт глюкозы в клетки, синтез NO). АТ II блокирует PI3-K – сигнальный путь инсулина в клетках сосудов и других инсулинзависимых тканях, одновременно стимулируя другие сигнальные системы инсулина, такие как белки Ras, Raf, MEK, MAPK, стимулирующие митогенные и пролиферативные процессы. Таким образом, АТ II блокирует основной метаболический эффект инсулина (транспорт глюкозы в клетки) и усиливает атерогенное действие инсулина. Иными словами, гиперактивность РААС сопровождается усилением инсулинорезистентности [7].

### Современные возможности управления

Указанные выше клинические и патогенетические особенности во многом определяют риск более резистентного к АГТ течения болезни, потребность в комбинированных стратегиях и высокий риск развития ССО в органах-мишенях у больных СД с АГ [15]. Поскольку наличие АГ увеличивает исходно повышенный

риск развития ССО при СД, то этой категории больных требуется не только жесткий контроль уровня АД, но и многокомпонентная терапия [7].

В последнее время активно обсуждается характерная для СД 2 типа повышенная экспрессия и активность белков – натрийзависимых ко-транспортёров глюкозы 2 типа (SGLT2) на уровне почечных канальцев, обеспечивающая гиперфильтрацию, повышенную реабсорбцию глюкозы и Na, задержку жидкости. Это обеспечивает компенсаторное сохранение глюкозы, как основного энергетического субстрата и снижает ее выведение с мочой на фоне длительной гипергликемии. Одновременно с этим повышение активности SGLT2 играет существенную роль в регуляции АД. Установлено, что даже частичная блокировка гиперактивных белков SGLT2 приводит к снижению АД, умеренному осмоуретическому и натрийуретическому эффектам, которые ведут к уменьшению внутрисосудистого объема, в результате чего отмечается сочетание снижения как пост-, так и преднагрузки [9,10]. Снижение концентрации натрия в первичной моче распознается хеморецепторами области плотного пятна, в результате активируется канальцево-клубочковая обратная связь, что обеспечивает констрикцию афферентных артериол клубочка, уменьшение гиперфильтрации, снижение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также снижает внутриклубочковое давление [11].

Дополнительные возможности управления системным АД были обнаружены при изучении эффектов инкретиновых гормонов, действие которых существенно снижено у пациентов СД 2. Препараты инкретинового ряда уже более 15 лет используются в клинической практике для достижения гликемического контроля, действие которых в основном опосредовано через усиление эффектов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Завершившиеся исследования показывают, что активация рецепторов ГПП-1 приводит к множественным плейотропным эффектам, среди которых наиболее значимыми остаются снижение массы тела и АД. Активация ГПП-1 рецепторов может приводить к повышению натрийуретических пептидов и ингибировать действие Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> обменника (NHE3), который экспрессируется на апикальной поверхности почечных эпителиальных клеток. Подавление NHE3 снижает реабсорбцию натрия в проксимальных почечных канальцах, приводит к натрийурезу и снижению внутриклеточного pH эпителия, увеличивает кровоток в клубочках и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Активация рецепторов ГПП-1 также индуцирует вазодилатацию через гладкомышечные клетки сосудистой стенки, может повышать их проницаемость, влияя на клетки эндотелия, и способствовать ингибированию РААС [12].

**Table 3. Target levels of blood pressure in patients with type 2 diabetes (adapted from [13-15])**

**Таблица 3. Целевые уровни АД у больных СД 2 типа (адаптировано из [13-15])**

Возрастная группа	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
18-65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80
>65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80

АД – артериальное давление

Целевые уровни АД согласно актуальным рекомендациям [13-15] представлены в табл. 3.

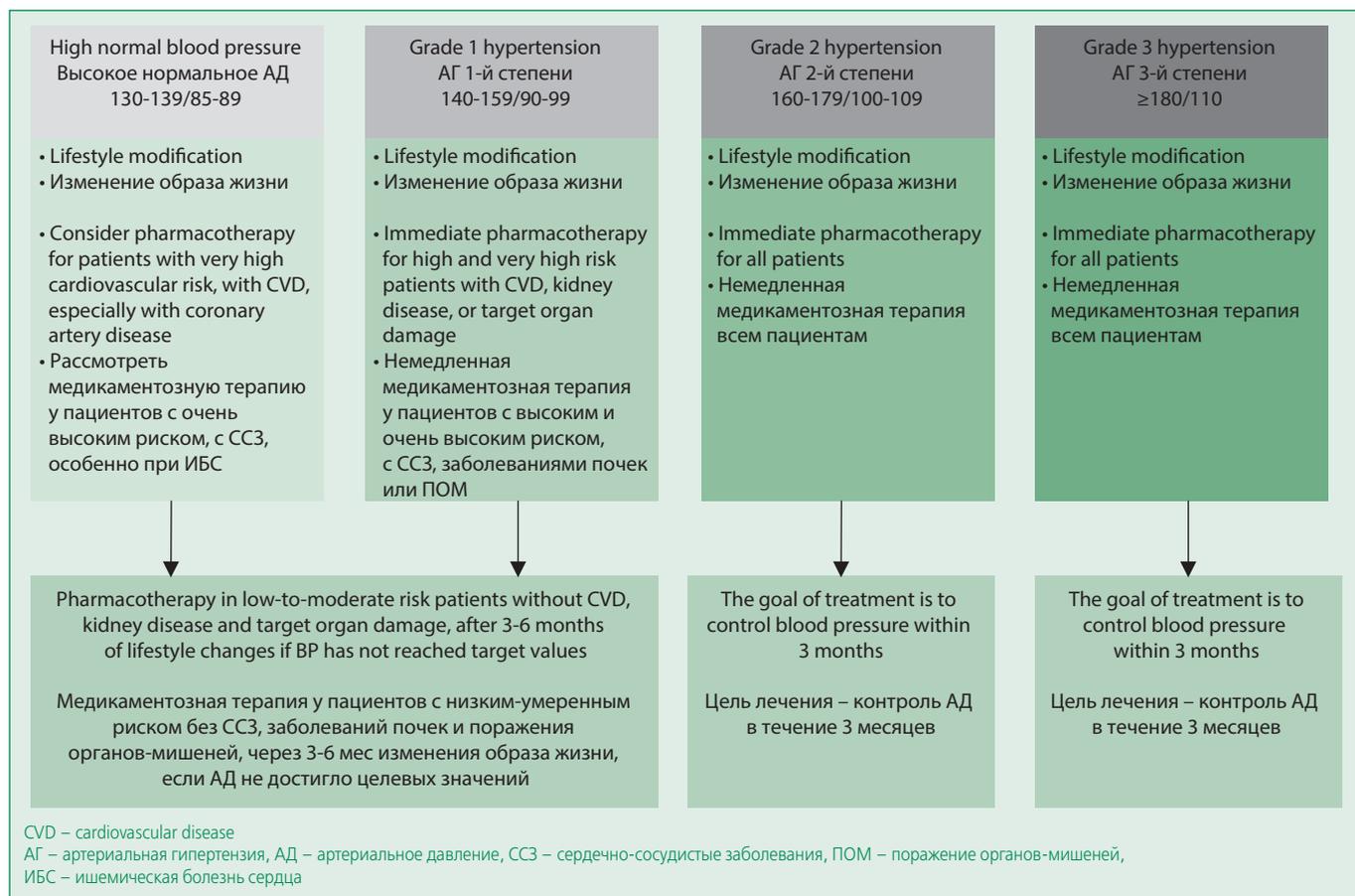
Снижение САД < 120 мм рт.ст. нецелесообразно. Это подтверждает крупное клиническое исследование ACCORD Blood Pressure Clinical Trial (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (n=4733; длительность наблюдения 4,7 лет), результаты которого показали, что более интенсивный контроль АД (целевое САД < 120 мм рт.ст. по сравнению с уровнем САД < 140 мм рт.ст.) у больных СД 2 типа не имеет прогностического преимущества [16].

Главной целью управления СД 2 типа остается снижение суммарного риска микро- и макрососудистых

осложнений, инвалидизации и сердечно-сосудистой смертности, в первую очередь, путем достижения стойкой целевой компенсации обменных нарушений без гипогликемических реакций и набора массы тела, и многофакторного контроля коморбидных состояний. Ключевой задачей лечения пациентов с АГ является максимальное снижение суммарного сердечно-сосудистого риска, что предполагает достижение целевого уровня АД, коррекцию модифицируемых факторов риска, лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с применением предпочтительных классов препаратов или их рациональных комбинаций. Такой целостный подход к лечению АГ, СД 2 типа и коморбидных состояний базируется на тщательном изучении патогенеза и объединяющих механизмов развития хронических заболеваний, доказанной эффективности медикаментозных подходов.

Важнейшим аспектом оказания медицинской помощи пациенту с АГ является решение вопроса о начале АГТ. Показания к назначению АГТ определяются индивидуально на основании степени АГ и величины общего сердечно-сосудистого риска (рис. 2) [17].

В соответствии с российскими и международными стандартами экспертных сообществ стратегия лечения



**Figure 2. Management of patients with hypertension (adapted from [17])**

**Рисунок 2. Тактика ведения пациентов с АГ (адаптировано из [17])**

АГ при СД складывается из мероприятий по изменению образа жизни и комбинированной фармакотерапии [13,15].

К мероприятиям по изменению образа жизни относятся:

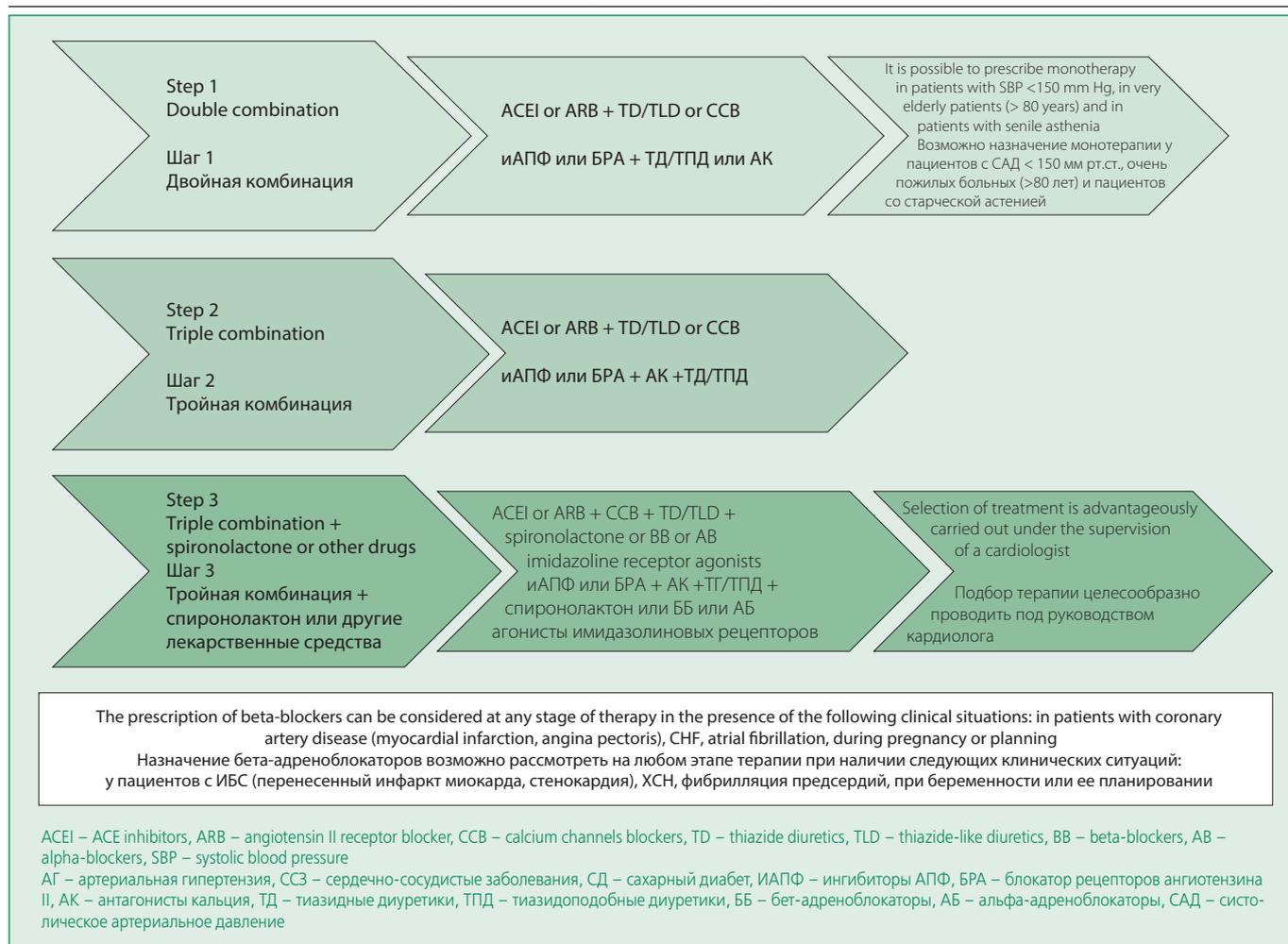
- Ограничение употребления поваренной соли до 5 г/сут.
- Увеличение потребления овощей до 300 гр/сут, орехов, ненасыщенных жирных кислот – оливкового масла; низкое потребление красного мяса; потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; употребление рыбы не реже 2 р/нед.
- Контроль массы тела (поддерживать индекс массы тела 20-25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии менее 102 см у мужчин и менее 88 см у женщин).
- Употребление алкоголя не более 14 ед/нед для мужчин и 7 ед/нед для женщин (1 единица=125 мл вина или 250 мл пива).
- Отказ от курения.
- Регулярные аэробные физические нагрузки по 30-40 мин 5-7 дней/нед [11].

Фармакотерапия представлена широкой линейкой антигипертензивных препаратов (АГП) и их фиксированных комбинаций, демонстрирующих высокую антигипертензивную активность при минимуме побочных эффектов. Отдельные классы АГП обладают благоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен, кардио-, вазо- и нефропротективным действием [12]. Наиболее часто используемыми классами для лечения АГ у пациентов с СД являются ингибиторы АПФ (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые наряду с высокой антигипертензивной активностью не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный обмен, снижают инсулинорезистентность периферических тканей [12]. В рандомизированных клинических исследованиях показана их способность замедлять темпы развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка [ГЛЖ], включая ее фиброзный компонент, уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, замедление темпа снижения функции почек). Для ИАПФ показана способность снижения риска развития ССО, связанных с атеросклерозом. К дополнительным свойствам ИАПФ и БРА относится их способность улучшать прогноз при хронической сердечной недостаточности. Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают у пациентов с повышенной активностью РААС, но ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как до 70-80% ангиотензина II синтезируется в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химаза, катепсин и т.д.), а при лечении ИАПФ синтез ангиотензина II может переключаться с АПФ-зависимого пути на химазный. Это объясняет

возможность феномена «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно – на фоне высокосолевого питания, и служит обоснованием для широкого применения комбинированных препаратов, подавляющих разные механизмы развития АГ. Помимо этого, ИАПФ влияют на деградацию брадикинина, что, с одной стороны, усиливает их антигипертензивный эффект, а с другой – может приводит к развитию побочных эффектов (сухой кашель и ангионевротический отек). Антигипертензивный эффект БРА основан на блокаде рецепторов к ангиотензину II и не зависит от активности РААС, пола и возраста пациента [17]. Следует обращать внимание на определенные ограничения и проводить терапию ИАПФ/БРА под контролем уровня креатинина и калия плазмы, особенно – при наличии ХБП 3-5 стадий. При развитии гиперкалиемии (>6 ммоль/л) или повышении креатинина плазмы >30% от исходных значений через 2 нед после инициации терапии ИАПФ/БРА их следует отменить. В клинической практике ведения пациентов с СД, или больных СД 2 типа наиболее часто ИАПФ/БРА сочетают с тиазидоподобными диуретиками, рекомендованными в низких дозах (гидрохлоротиазид 12,5-25 мг/сут). Это обеспечивает синергизм их действия и минимизирует потенциальные метаболические побочные эффекты (гипергликемии, дислипидемии, гипокалиемии, нарушения пуринового обмена). Однако они противопоказаны больным с СКФ <30 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup> и пациентам с подагрой.

Среди тиазидоподобных диуретиков индапамид и хлорталидон занимают особое место, они оказывают более благоприятное влияние на метаболический профиль и обладают выраженным органопротективным действием, подтвержденным у пациентов с АГ и СД. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований максимальной кардиопротекцией и эффективностью по снижению выраженности ГЛЖ обладают ИАПФ, однако данные метаанализа G.C.Roush. и соавт., включавшего результаты 12 сравнительных рандомизированных клинических исследований по влиянию ИАПФ эналаприла и диуретиков (хлорталидона, индапамида и комбинации калий-сберегающий диуретик/гидрохлортиазид) на ремоделирование миокарда у больных АГ с ГЛЖ, выявили преимущества диуретиков перед ИАПФ [18]. Авторы подчеркивают, что тиазидоподобные диуретики (индапамид и хлорталидон) уменьшают ГЛЖ на 37% эффективнее, чем ингибиторы РААС. Это следует расценивать в качестве фактора более благоприятного прогноза у больных, получающих эту группу препаратов. Пациентам с АГ при СД петлевые диуретики назначают при наличии хронической сердечной недостаточности, а также пациентам с АГ при СКФ <30 мл/мин /1,73 м<sup>2</sup>.

*Arterial Hypertension in Diabetes Mellitus*  
*Артериальная гипертензия при сахарном диабете*



**Figure 3. Algorithm for drug treatment of hypertension in diabetes mellitus (adapted from [13])**

**Рисунок 3. Алгоритм медикаментозного лечения АГ при СД (адаптировано из [13])**

Комбинация блокаторов РААС и диуретиков является классической, рациональной и наиболее распространенной в клинической практике. Она характеризуется высокой эффективностью и безопасностью при лечении АГ, особенно у пациентов СД 2 типа. Так, в исследовании ADVANCE было продемонстрировано что комбинация иАПФ и диуретика снижала риск крупного макрососудистого или микрососудистого события на 9%, сердечно-сосудистую смертность на 18%, общую смертность на 14%, уменьшение новых случаев микроальбуминурии в группе активного лечения на 21% [19]. Комбинация блокатора РААС и диуретика показана пациентам с АГ и диабетической или недиабетической нефропатией, при ХБП, ГЛЖ, при лечении АГ со сниженной фракцией левого желудочка [14], а также при развитии отеков на фоне применения комбинации блокатора РААС и блокаторов кальциевых каналов (БКК), возникновение которых обусловлено уменьшением прекапиллярной вазоконстрикции на фоне приема дигидропиридиновых БКК.

Следует подчеркнуть, что стратегия ведения пациентов СД 2 типа и АГ за последние годы существенно

интенсифицировалась, и, согласно последнему пересмотру Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом в Российской Федерации терапия должна сразу начинаться с комбинированной терапии, обязательным компонентом которой должны быть блокаторы РААС при отсутствии противопоказаний (рис. 3).

Такой пересмотр лечения продиктован пониманием полиэтиологичности АГ, множественностью ее патогенетических механизмов при СД 2 типа, а также ожидаемой резистентностью к монотерапии и недостаточной динамикой АД, особенно в ночные часы. Целесообразность стартовой комбинированной терапии базируется на выводах множественных рандомизированных клинических исследованиях и метаанализов [20,21]. В исследовании Spirk и соавт. через 8 нед у пациентов, принимавших комбинированную антигипертензивную терапию, достижение целевого уровня САД наблюдалось у 63% участников и ДАД у 40% участников [22]. Так, в исследовании M.A. Raz и соавт., комбинированная терапия снижала САД на 20 мм рт.ст. и ДАД на 10 мм рт.ст., в то время как

монотерапия снижала от 10 до 15 мм рт.ст. САД и от 8 до 10 мм рт.ст. ДАД. Более того, комбинированная терапия позволяла достигать и отдаленных результатов, снижая крупные макрососудистые или микрососудистые события на 9% и сердечно-сосудистую смертность на 18% [23]. Применение фиксированных комбинаций в дебюте и на последующих этапах терапии признается рациональным, поскольку обеспечивает большую эффективность по сравнению с пошаговой стратегией, сопровождается меньшими побочными эффектами, лучшей приверженностью и комплаентностью больных.

Не менее существенным преимуществом стартовой комбинированной АГТ остается комплексное влияние на различные патогенетические механизмы, что, безусловно, важно в дебюте заболевания, способствует более длительному удержанию целевых уровней АД и характеризуется более выраженной органопротекцией [14]. Так, при сравнении комбинации блокатора РААС с БКК и монотерапии БКК у пациентов с СД и АГ отмечается дополнительное снижение общей смертности на 5,2%, сердечно-сосудистой смертности на 0,7%, риск развития инфаркта миокарда – на 0,9% [24]. Данная комбинация снижала креатинин на 4,08 ммоль/л и повышала СКФ на 4,13 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов с СД и ХБП [25].

Комбинация блокаторов РААС и БКК на сегодняшний день рассматривается как еще одна рациональная комбинация для пациентов с СД 2 типа и АГ. Все БКК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмены, не повышают риск развития СД2, что может иметь решающее значение для пациентов высокого и очень высокого риска (пожилых пациентов, с СД и метаболическим синдромом) [1, 14]. В исследовании ACCOMPLISH сравнивали эффективность фиксированных комбинаций ИАПФ/диуретик и ИАПФ/БКК в отношении сердечно-сосудистых событий. В исследование были включены пациенты старше 60 лет с АГ высокого риска и уровнем САД  $\geq$  160 мм рт.ст. или получавшие АГП, с наличием в анамнезе СД 2 типа, признаками сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек или других поражений органов-мишеней. У 49,6% пациентов индекс массы тела  $>$  30 кг/м<sup>2</sup>, СД 2 типа был у 60,4% участников исследования, инфаркт миокарда – у 23,5%, реваскуляризация миокарда – у 35,8%, нарушение функции почек – у 6,1%, дислипидемия – у 74,3% больных. В группе блокатора РААС с БКК целевой уровень АД был достигнут у 75,4% участников, а в группе блокатора РААС и диуретика – у 72,4%. На фоне антигипертензивной комбинированной терапии был достигнут высокий уровень контроля АД. Полученные результаты подтвердили, что комбинация блокатора РААС и БКК сни-

жает выраженность микроальбуминурии, замедляет прогрессирование диабетической нефропатии и обладает кардиопротективными свойствами у определенной категории пациентов. Таким образом, данная комбинация рекомендована пациентам старше 60 лет, с диабетической или недиабетической нефропатией, с СД, метаболическим синдромом, у пациентов с инфарктом миокарда и ГЛЖ [26].

В исследовании К. Karjo и соавт. сравнивалось влияние комбинаций БРА/БКК и БРА/тиазидный диуретик. Комбинация БРА/БКК показала эффективность в отношении снижения ночного АД (снижение САД на 14,4 $\pm$ 0,7 мм рт.ст. и ДАД на 7,3 $\pm$ 0,5 мм рт.ст.) по сравнению с комбинацией БРА/тиазидный диуретик (снижение САД на 10,5 $\pm$ 0,7 мм рт.ст. и ДАД на 5,6 $\pm$ 0,4 мм рт.ст.). Таким образом, первая комбинация показала эффективность у пациентов с неконтролируемым ночным повышением АД у пациентов с повышенной солечувствительностью [27].

В настоящее время на российском фармакологическом рынке существует огромный выбор комбинированных препаратов (иАПФ+БКК, БРА+БКК, ИАПФ+тиазидные/тиазидоподобные диуретики), что увеличивает приверженность пациентов к лечению. Так, в 2017 г. МЗ РФ был зарегистрирован препарат Диротон®Плюс (Гедеон Рихтер, Венгрия). В составе этой комбинации содержится хорошо изученный ИАПФ лизиноприл и тиазидоподобный диуретик индапамид в форме пролонгированного действия. Лизиноприл – один из немногих ИАПФ, который существует не в форме пролекарства, как большинство ИАПФ, а сам представляет собой активное действующее вещество. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта. Всасываясь в кишечнике, гидрофильная молекула не связывается с белками плазмы, не подвергается биотрансформации в печени, поэтому функциональное состояние печени не влияет на биодоступность препарата. В организме человека лизиноприл не подвергается метаболизму и экскретируется с мочой в неизменном виде. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (ALLHAT, SAMPLE, CALM, ELVERA, ATLAS, TROPHY и др.) была показана высокая клиническая и органопротективная эффективность и благоприятный профиль безопасности лизиноприла, в том числе, у пациентов с СД [28-33]. Одним из показаний к его назначению является также диабетическая нефропатия [34].

Второй компонент комбинации Диротон®Плюс – тиазидоподобный диуретик индапамид. Механизм его антигипертензивного действия основывается не столько на диуретическом эффекте (обусловленном уменьшением реабсорбции натрия в проксимальных извитых канальцах нефронов) и уменьшении объема

циркулирующей крови, сколько на прямой способности влиять на гладкомышечные клетки артериол, блокируя кальциевые каналы и способствуя периферической вазодилатации и снижению общего периферического сопротивления сосудов [27,35]. Индапамид отличается благоприятным метаболическим профилем: препарат не оказывает негативного влияния на липидный обмен, (триглицериды, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности); не влияет на углеводный обмен, в том числе, у пациентов с СД [36,39-42]. Кроме того, необходимо отметить положительное влияние индапамида на кардиоваскулярные риски, в частности, на риски развития новых случаев хронической сердечной недостаточности, а также инсультов, что продемонстрировано результатами многочисленных исследований [36,40-42]. Использование индапамида в комбинации Диротон®Плюс именно в форме пролонгированного действия обеспечивает длительный и стабильный суточный эффект препарата, что крайне необходимо в случае сочетания артериальной гипертензии и сахарного диабета, принимая во внимание большой процент пациентов найт-пикеров и нон-диперов в данной категории пациентов.

При неэффективности двойной комбинации АГП рекомендуется тройная комбинация с использованием блокатора РААС, БКК и тиазидоподобного диуретика. Так, в исследовании R. Webster и соавт. оценивали эффективность тройной комбинации (телмисартан 40 мг, амлодипин 5 мг и хлорталидон 25 мг) у пациентов с АГ и СД по сравнению с монотерапией и двойной комбинацией. Через 6 мес 69,5% участников достигли целевого значения АД. Через 6 мес САД снизилось на 29,1 мм рт.ст. и ДАД на 9,3 мм рт.ст. [43]. При применении АГП в данной комбинации не отмечается существенных изменений метаболического профиля.

Таким образом, на настоящий момент существует большой выбор АГП для лечения АГ у пациентов с СД на фоне стратегического смещения акцентов в пользу ранней комбинированной терапии, начиная с дебюта. Это дает возможность подбирать индивидуальную терапию для пациентов, учитывая особенности течения основного заболевания и наличие сопутствующей патологии, а огромный выбор комбинаций этих препаратов увеличивает приверженность к лечению.

Сегодня эффекты АГТ могут быть усилены на фоне инновационных сахароснижающих препаратов, обеспечивающих мягкое влияние на системную гемодинамику и умеренное снижение АД. Ингибиторы SGLT2, наравне со снижением гипергликемии, обладают гипотензивным эффектом за счет влияния на осмо- и натрийурез, и, возможно, способствуют снижению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата, а также могут запускать эффекты оксида азота [38]. Агонисты ГПП-1 также связаны со снижением АД

[39]. Проанализированы результаты наблюдения за 12469 пациентами, где 41% пациентов получали лираглутид, а остальные – эксенатид. Метаанализ продемонстрировал большой гипотензивный эффект в группе агониста ГПП-1 по сравнению с группой контроля (на 2,22 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал от -2,97 до -1,47) независимо от исходного уровня АД или степени снижения Hb<sub>A1c</sub> [44].

Предложенные выше механизмы могут объяснить, почему некоторые новые противодиабетические препараты (ингибиторы SGLT2, агонисты ГПП-1) демонстрируют клинически значимое влияние на АД при их интеграции в схемы ведения больных СД, а также выделяют те АГП (ИАПФ, БРА), которые более обоснованы к применению и более эффективны в достижении целевых уровней АД у пациентов с СД.

### **Заключение**

АГ является серьезным и управляемым фактором риска развития макрососудистых и микрососудистых осложнений СД. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность коррекции АГ с помощью ряда классов АГП в плане предотвращения сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений. Помимо изменения образа жизни для достижения целей АД часто необходимо назначение нескольких классов АГП. Было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ, сартаны, дигидропиридиновые БКК и тиазидоподобные диуретики улучшают клинические исходы и являются предпочтительными для контроля АД у больных СД.

Препаратами приоритетного выбора при отсутствии противопоказаний для категории пациентов с АГ и СД 2 типа остаются БРА или ИАПФ, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии, так как для них доказан наибольший ренопротективный эффект. Развитие диабетической нефропатии сопровождается очень высоким риском развития ССО, при этом необходимы строгий метаболический и гемодинамический контроль, снижение АД и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. Кроме того, эти классы препаратов могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшают чувствительность периферических тканей к инсулину. Комбинации блокаторов РААС с БКК или тиазидоподобным диуретиком в метаболически нейтральной дозе становятся «золотым стандартом» для стартовой двойной терапии пациентов с АГ и СД, которая при необходимости может быть интенсифицирована до тройной комбинации этих классов АГП. Не следует забывать, что инновационные сахароснижающие препараты (ингибиторы SGLT2, агонисты ГПП-1) способны оказывать мощное и клинически значимое влияние на снижение АД, что может значительно повышать возможности достижения и

длительного удержания целевых значений АД у пациентов СД 2 типа, традиционно относящихся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Лечение должно быть индивидуализировано для конкретного пациента на основе сопутствующих заболеваний, их ожидаемой пользы для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, сердечной недостаточностью,

прогрессирующей нефропатией и ретинопатией, а также риска неблагоприятных событий.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Cowie C.C. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health: The 2018 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care*. 2019;42(6):994-1004. DOI:10.2337/dci18-0047.
- Nowakowska M., Zghebi S.S., Ashcroft D.M., et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med*. 2020 Jan 25;18(1):22. *BMC Med*. 2019;17(1):145. DOI:10.1186/s12916-019-1373-y.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D., for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44. DOI:10.2337/diacare.16.2.434.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. *Br Med J*. 1998;317:713-20.
- Hanson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects 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. DOI:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus and arterial hypertension. Moscow: MIA; 2006 [Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА; 2006].
- Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004;47:240-8. DOI:10.1007/s00125-003-1295-1.
- Reyes-Pardo H., Bautista R., Vargas-Robles H., et al. Role of sodium/glucose cotransporter inhibition on a rat model of angiotensin II-dependent kidney damage. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):292. DOI:10.1186/s12882-019-1490-z.
- Patel D.M., Bose M., Cooper M.E. Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways-The Progression of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2218. DOI:10.3390/ijms21062218.
- van Bommel E.J., Muskiet M.H., Tonneijck L., et al. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):700-10. DOI:10.2215/CJN.0680616.
- Fiorotto P., Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):395-398. DOI:10.14341/DM9845.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th edition (supplemented). Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2019 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. 9-й выпуск. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2019]. DOI:10.14341/DM22151.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):37-86 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):37-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
- The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85. DOI:10.1056/NEJMoa1001286.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31].
- Roush G.C., Kaur R., Ernst M.E. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;(1):5-13. DOI:10.1177/1074248413497257.
- Patel A., 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(9590):829-40. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
- Grossman A., Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):3. DOI:10.1186/s12933-016-0485-3.
- Rahman F., McEvoy J.W., Ohkuma T., et al. Effects of Blood Pressure Lowering on Clinical Outcomes According to Baseline Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2019;73(6):1291-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12414.
- Spirk D., Noll S., Burnier M., et al. First Line Combination Therapy in the Treatment of Stage II and III Hypertension (FLASH). *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:46. DOI:10.3389/fcvm.2020.00046.
- Paz M.A., de-La-Sierra A., Sáez M., et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4071. DOI:10.1097/MD.0000000000004071.
- Kim Y.H., Her A.Y., Rha S.W., et al. Calcium channel blocker monotherapy versus combination with renin-angiotensin system inhibitors on the development of new-onset diabetes mellitus in hypertensive Korean patients. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(6):439-47. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.06.003.
- Pongpanich P., Pitakpaiboonkul P., Takkavatakar K., et al. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *International Urology and Nephrology*. 2018 Dec. DOI:10.1007/s11255-018-1991-x.
- Bakris G.L., Sarafidis P.A., et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
- Kario K., Tomitani N., Kanegae H., et al. Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/Calcium-Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring-The NOCTURNE Study. *Circ J*. 2017;81(7):948-57. DOI:10.1253/circj.CJ-17-0109.
- Arnichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):113-119. DOI:10.1185/030079904x20277.
- Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G., et al. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42(4):491-6. DOI:10.1097/00005344-200310000-00006.
- Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997;95(6):1464-70. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1464.
- Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S., et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl*. 2003;1:30-5. DOI:10.1080/08038020310000104.
- Jensen H.A. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. *Clin Exp Hypertens A*. 1992;14(6):1095-110. DOI:10.3109/10641969209038195.
- Os I., Bratland B., Dahlof B., et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens*. 1991;9(12):1097-104.
- Instructions for medical use of the drug Dironat LP-004534 from 13.11.2017 [cited by Jul 20, 2020]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=216a7886-2e3b-4ff3-81f9-195443f5980e&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=216a7886-2e3b-4ff3-81f9-195443f5980e&t=) (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Диронат ЛП-004534 от 13.11.2017 [цитировано 20.06.2020]. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=216a7886-2e3b-4ff3-81f9-195443f5980e&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=216a7886-2e3b-4ff3-81f9-195443f5980e&t=)].
- Lin J.J., Chang H.C., Ku C.T., Chen H.Y. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2926-34.
- Roush G.C., Abdelfattah R., Song S., et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens*. 2018;36(6):1247-55. DOI:10.1097/HJH.0000000000001691.
- Lu X., Zhang Y., Niu Y., Song Q., Zhao Q. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(15):e0256. DOI:10.1097/MD.000000000000102561.
- Mamedov M.N., Halimov Yu.S., Agafonov P.V., et al. A new revision of the recommendations of the American Diabetes Association for arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: comments

- by Russian experts 2017. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2017;5(16):3-15 (In Russ.) [Мамедов М.Н., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., и др. Новый пересмотр рекомендаций Американской диабетической ассоциации по артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом: комментарии российских экспертов. Международный Журнал Сердца и Сосудистых Заболеваний. 2017;5(16):3-15].
39. Bangalore S., Kumar S., Lobach I., Messerli F.H. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation. 2011;123:2799-810. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337.
40. Kaplan N.M. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? Hypertension. 2015;65(5):983-4. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05138.
41. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J., van den Bogaard B., et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2015; 65(5):1033-40. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
42. Liang W., Ma H., Cao L., et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. J Cell Mol Med. 2017; 21(11):2634-42. DOI:10.1111/jcmm.13205.
43. Webster R., Salam A., de Silva H.A., et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(6):566-79. DOI:10.1001/jama.2018.10359.
44. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35:922-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000001276.

*About the Authors:*

**Tatyana Yu. Demidova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University

**Oksana A. Kislyak** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

*Сведения об авторах:*

**Демидова Татьяна Юльевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Кисляк Оксана Андреевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова