



Новый пересмотр рекомендаций Американской диабетической ассоциации по артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом: комментарии российских экспертов

**Мамедов М.Н.^{1*}, Халимов Ю.Ш.², Агафонов П.В.², Бондаренко И.З.³, Калашников В.Ю.³,
Дудинская Е.Н.⁴, Рунихина Н.К.⁴, Котовская Ю.В.⁴, Ткачева О.Н.⁴**

¹ ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины»
Минздрава России, Москва, Россия.

² ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», Санкт-Петербург, Россия.

³ ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия.

⁴ Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Сведения об экспертах

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины» Минздрава России, Москва.

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии — заместитель главного терапевта МО РФ, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», Санкт-Петербург.

Агафонов Павел Владимирович, к.м.н., преподаватель кафедры военно-полевой терапии, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», Санкт-Петербург.

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» МЗ РФ, Москва.

Калашников Виктор Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий отделом кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» МЗ РФ, Москва.

Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Рунихина надежда Константиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной части Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Котовская Юлия Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Резюме

В сентябре 2017 года эксперты Американской диабетической ассоциации (АДА) опубликовали новый документ по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом (СД). АГ является одним из основных факторов риска среди лиц с СД, ее распространенность зависит от многих обстоятельств и встречается до 80 %. Доказано, что контроль АД с применением антигипертензивной терапии уменьшает частоту сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, сердечной недостаточности и микрососудистых осложнений. Опубликованный документ состоит из нескольких частей, включающие определение, скрининг и диагностика АГ с обозначением целевых уровней АД, лечение АГ, включая изменение образа жизни и медикаментозную терапию, ведение отдельных групп пациентов и лечение резистентной АГ. В статье представлены комментарии ведущих российских экспертов по ключевым пунктам нового положения АДА.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, сахарный диабет, рекомендации.

Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association: comments of Russian experts.

Mamedov M.N.1, Khalimov Yu.Sh.2, Agafonov P.V.2, Bondarenko I.Z.3, Kalashnikov V.Yu.3, Dudinskaya E.N.4, Runikhina N.K.4, Kotovskaya Yu.V.4, Tkacheva O.N.4

¹ National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

³ National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

⁴ Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Authors:

Mekhman N. Mamedov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the laboratory of interdisciplinary approach for prevention of chronic non-infectious diseases, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Yury Sh. Khalimov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the department of military-field surgery, deputy chief physician, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Pavel V. Agafonov, M.D., Ph.D., lecturer of the department of military-field surgery, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Irina Z. Bondarenko, M.D., Ph.D., doctor of sciences, chief scientist of the department of cardiology, endovascular and vascular surgery, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Viktor Yu. Kalashnikov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the department of cardiology, endovascular and vascular surgery, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Ekaterina N. Dudinskaya, M.D., Ph.D., head of the laboratory of age-related, metabolic and endocrine abnormalities, Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Nadezhda K. Runikhina, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, deputy head of Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Yulia V. Kotovskaya, M.D., Ph.D., doctor of sciences, head of the laboratory of cardiovascular aging, Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Olga N. Tkacheva, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of Gerontological Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Summary

In September 2017 the experts of the American Diabetes Association (ADA) published a new document dedicated to diagnostics and treatment of arterial hypertension (AH) in patients with diabetes mellitus (DM). AH is one of the main risk factors in people with DM, and its prevalence depends on many circumstances and reaches 80%. It has been proved that BP control with antihypertensive therapy reduces the frequency of cardiovascular diseases related to atherosclerosis, heart failure, and microvascular complications. Published document consists of several parts that include detection, screening and diagnostics of AH, information about target BP levels, AH treatment with lifestyle change and pharmacological therapy, management of several groups of patients and treatment of resistant hypertension. This article contains the comments of leading Russian experts on key points of the new position statement of ADA.

Key words

Arterial hypertension, diabetes mellitus, guidelines

Список сокращений

ACOG — Американский колледж акушеров и гинекологов
FDA — Food and Drug Administration
АГ — артериальная гипертензия
аГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа
АГТ — антигипертензивной терапии
АД — артериальное давление
АДА — Американская диабетическая ассоциация

АПФ — ангиотензин превращающий фермент
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина-II
ИМ — инфаркт миокарда
иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД — сахарный диабет
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

В сентябре 2017 года эксперты Американской диабетической ассоциации (АДА) опубликовали новый документ по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом (СД). АДА в последний раз обнародовала рекомендации по АГ у больных СД в 2003 году.

Актуальность этой темы не вызывает сомнений. АГ является одним из основных факторов риска среди лиц с СД, ее распространенность зависит от типа и продолжительности диабета, возраста, пола, расы/этнической принадлежности, истории гликемического контроля, наличия заболеваний почек, и по данным крупных клинических исследований может встречаться до 80%. АГ является не

только фактором риска атеросклеротического поражения сосудов, но также сердечной недостаточности и микрососудистых осложнений. Доказано, что контроль АД с применением антигипертензивной терапии уменьшает частоту вышеуказанных осложнений. Тем не менее, можно улучшить эти показатели путем контроля ряда факторов риска. Доказательством этой гипотезы служит тот факт, что с 1990 года значительное улучшение контроля АД привело к снижению осложнений атеросклероза у больных СД.

Опубликованный документ состоит из нескольких частей:

- Определение, скрининг и диагностика АГ с обозначением целевых уровней АД.

- Лечение АГ, включая изменение образа жизни и медикаментозную терапию.
- Резистентная АГ.
- Ведение беременных пациентов с АГ и СД.
- Лечение АГ у пожилых пациентов с СД.
- Антигипертензивная терапия в отсутствие гипертонии.

Ниже представлены комментарии ведущих российских экспертов по ключевым пунктам нового положения АДА.

Определение, скрининг и диагностика АГ с обозначением целевых уровней АД

АГ определяется как продолжительное повышение цифр АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Диагностика может быть осложнена при замаскированной гипертонии и гипертонии белого халата. Маскированная гипертония определяется как нормальное АД в клинике или офисе ($<140/90$ мм рт. ст.), но повышенное АД на дому $\geq 135/85$ мм рт. ст. Гипертония белого халата — повышенное АД во врачебном кабинете ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) и нормальное АД в домашних условиях ($<135/85$ мм рт. ст.) [2]. Традиционно, для определения этих нарушений проводится мониторинг профиля АД в домашних условиях, в том числе проведение суточного АД мониторинга. Ортостатические измерения АД должны проводиться при начальной оценке гипертонии и периодически при наблюдении или при наличии симптомов ортостатической гипотонии, и регулярно, если диагностирована ортостатическая гипотония. В новом положении АДА приводятся классические правила измерения АД.

Измерение АД с помощью автоматических приборов в офисе является альтернативным методом. Это метод был использован в двух крупных клинических исследованиях (ACCORD) [3] и (SPRINT) [4]. В среднем между стандартным офисным измерением и использованием автоматического прибора имеется небольшая разница. Следовательно, результаты исследований с использованием автоматических приборов не могут быть применены к стандартному методу измерения АД. Еще одним важным методом контроля АД является ее самоконтроль в домашних условиях. Размер манжеты очень важен, поскольку небольшая манжета даст более высокие, чем фактические значения АД, и большая манжета даст значения, которые ниже фактического АД.

Ортостатическая гипотония является актуальной проблемой и связана с повышенным риском смер-

ности и сердечной недостаточности [5]. Известно, что причиной ортостатической гипотонии является диабетическая вегетативная нейропатия [6], она может дополнительно усугубляться приемом антигипертензивных препаратов. Ортостатическая гипотония представляет собой снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. или диастолического АД на 10 мм рт. ст. в течение 3 мин при сравнении с АД в сидячем или лежащем положениях [7]. Важно оценить симптомы ортостатической гипотонии для индивидуализации целей АД, выбрать наиболее подходящие антигипертензивные средства и свести к минимуму неблагоприятное воздействие антигипертензивной терапии. Кроме того, антигипертензивный тип или синхронизация (переход на ночное дозирование) может потребовать корректировки. В частности, возможно, необходимо отметить α -блокаторы и диуретики. Люди с ортостатической гипотонией могут пользоваться компрессионным бельем или другими средствами [8].

Целевые уровни АД у больных СД

Согласно данным эпидемиологических и проспективных исследований уровень АД $\geq 115/75$ мм рт. ст. связано с увеличением частоты атеросклеротических сосудистых заболеваний [9], сердечной недостаточности, ретинопатии, заболеваний почек, что свидетельствует о прогностической значимости контроля АД среди пациентов с СД. [10, 11, 12, 13, 14]. Медикаментозное лечение АД при $\geq 140/90$ мм рт. ст. оправдано. По данным исследования UKPDS снижение АД $<150/85$ мм рт. ст. против АД $<180/105$ мм рт. ст. способствует совокупному снижению макро- и микрососудистых осложнений на 24% [15].

В большинстве случаев пациентов с АГ и СД следует лечить до достижения систолического АД <140 мм рт. ст. и диастолического АД <90 мм рт. ст. Более низкие систолические и диастолические показатели АД ($<130/80$ мм рт. ст.), могут быть применены для отдельных групп пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Нужен ли интенсивный контроль АД у больных АГ и СД?

В исследовании ACCORD BP изучалось влияние интенсивного контроля АД (систолическое АД <120 мм рт. ст.) по сравнению со стандартным контролем АД (систолическое АД <140 мм рт. ст.) среди лиц с СД 2 типа. Интенсивный контроль АД не приводил к уменьшению комбинированного показателя основных атеросклеротических сердечно-

сосудистых событий (ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти, ОР 0,88, 95 % ДИ от 0,73 до 1,06), тогда как инсульт снижался на 41 % (ОР 0,59, 95 % ДИ от 0,39 до 0,89). Отмечены серьезные побочные эффекты, связанные с интенсивной антигипертензивной терапией (у 3,3% против 1,3%) за счет увеличения частоты гипотензии, электролитных нарушений и повышения концентрации креатинина плазмы.

Основываясь на этих анализах, антигипертензивное лечение оказывается полезным, когда среднее исходное АД составляет $\geq 140/90$ мм рт. ст. или целевые показатели в результате лечения АД составляют $\geq 130/80$ мм рт. ст. [16,17–19]. В целом, среди исследований с более низким исходным уровнем или достигнутым артериальным давлением антигипертензивное лечение уменьшало риск инсульта, ретинопатии и альбуминурии, но влияние на другие осложнения и сердечную недостаточность не были очевидны. В совокупности эти метаанализы последовательно показывают, что лечение пациентов с базовым артериальным давлением ≥ 140 мм рт. ст. до целей < 140 мм рт. ст. является полезным, в то время как более интенсивные цели могут иметь дополнительные, хотя, вероятно, менее надежные преимущества.

В последнее время часто обсуждается вопрос об индивидуализации целевых показателей АД. Это связано с тем, что преимущества и риски интенсивности проводимой терапии могут варьироваться у пациентов в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (например, риск прогрессирующего заболевания почек), гликемического статуса, возраста и т.д. При этом необходимо учитывать риски, связанные лечением (побочные эффекты), абсолютный риск сердечно-сосудистых событий и прогнозы продолжительности жизни.

Пациенты, имеющие более высокий риск сердечно-сосудистых событий (например, риск мозгового инсульта) или альбуминурии, и которые могут достичь интенсивного контроля АД относительно легко и без значительных побочных эффектов, могут лучше всего соответствовать интенсивному контролю АД. Напротив, пациенты с более распространенными у пожилых людей состояниями, такими как функциональные ограничения, полифармация и мультиморбидность, могут лучше всего соответствовать менее интенсивному контролю АД.

Примечательно, что отсутствуют убедительные данные, которые можно использовать для определения целей АД при СД типа 1. Соотношения

АД с макрососудистыми и микрососудистыми исходами при СД 1 типа обычно сходны с таковыми при СД 2 типа и общей популяции [20]. Несмотря на отсутствие доказанных результатов, молодые люди с СД 1 типа могут более легко достичь уровня интенсивного контроля АД и могут получить существенную долгосрочную пользу.

Изменение образа жизни в лечении АГ у больных с СД

Официальное заявление ADA 2017 года по лечению АГ при СД впервые включило рекомендованные мероприятия по изменению образа жизни у данной категории больных, которые не были четко структурированы в соответствующем разделе рекомендаций по лечению СД ADA 2017 года («Стандарты ADA»).

В документе сообщается, что изменение образа жизни — это важный аспект лечения АГ у пациентов с СД 2 типа, который снижает уровень АД, увеличивает эффективность некоторых гипотензивных препаратов, способствует улучшению состояния сосудов и обычно сопровождается уменьшением числа побочных эффектов от лечения. В настоящее время известно, что все пациенты с СД и систолическим АД > 120 мм рт. ст. или диастолическим АД > 80 мм рт. ст. относятся к группе риска развития артериальной гипертензии и ее осложнений [21, 22], а изменение образа жизни помогает предотвратить или замедлить развитие гипертензии с необходимостью фармакотерапии. Чтобы добиться устойчивых изменений в поведении пациента, его образ жизни следует соотносить с потребностями, а также обсудить данный аспект в рамках общего процесса лечения сахарного диабета. Консультирование по умеренному и активному изменению образа жизни в подгруппе пациентов с наличием факторов риска, включая СД, показало положительный эффект с точки зрения таких промежуточных исходов как уровень АД, уровень липидов, содержание глюкозы крови натощак и масса тела, особенно за период от 12 до 24 месяцев [23]. Недавно проведенный метаанализ подтвердил, что изменения образа жизни способствуют снижению АД у пациентов с СД 2 типа [24].

Важнейшим элементом образа жизни у данной категории пациентов является соблюдение диеты. Несмотря на отсутствие в настоящее время хорошо контролируемых исследований по диете при лечении повышенного АД или гипертензии у пациентов с СД, проведено исследование диеты DASH

(от англ. Dietary Approaches to Stop Hypertension — Диетологический подход к лечению гипертонии) по оценке влияния различных аспектов здорового питания у пациентов без СД. Показано, что гипотензивный эффект при соблюдении такой диеты был сходен с эффектом от терапии одним фармакологическим препаратом [25]. Особенности данной диеты включают уменьшение потребляемых калорий, ограничение приема натрия (<2300 мг/сут), увеличение потребления фруктов и овощей (до 8–10 порций в день) и обезжиренных молочных продуктов (2–3 порции в день), отказ от избыточного потребления алкоголя (не более двух порций в день для мужчин и не более одной порции — для женщин) [26]. Эти рекомендации являются более строгими по сравнению со Стандартами ADA, где в качестве примеров здорового питания помимо диеты DASH включены средиземноморская диета [27] и различные варианты растительных диет [28]. Кроме того, в указанных стандартах особо выделено отрицательное влияние алкоголя на пациентов с СД, получающих инсулинотерапию и стимуляторы секреции инсулина, в связи с риском развития гипогликемии. Аналогичным образом, Стандарты ADA рекомендуют отказ от курения, употребления продуктов табака и электронных сигарет для всех пациентов с СД, в том числе и с сопутствующей АГ.

Одним из важных микроэлементов пищи, количество которого напрямую связано с уровнем АД, является натрий. Ограничение потребления натрия в рамках контролируемых клинических исследований у пациентов с СД не изучалось. Однако, результаты исследования пациентов с первичной гипертонией показали, что умеренное ограничение потребления натрия (с 200 ммоль [4600 мг] до 100 ммоль [2300 мг] натрия в день) снижало систолическое АД примерно на 5 мм рт. ст., а диастолическое АД — на 2–3 мм рт. ст. [29]. Снижение потребления натрия характеризовалось развитием дозозависимого эффекта. У пациентов, получающих фармакологические гипотензивные препараты, одновременное ограничение потребления соли приводило к улучшению ответа на эти препараты за счет уменьшения объем-зависимого компонента гипертонии. Примечательно, что по сравнению с отечественными Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013 г. и с Европейскими рекомендациями по лечению АГ ESH/ESC 2013 г. допустимый уровень потребления натрия в сутки снижен более чем вдвое (с 5–6 г до <2,3 г), что отражает более строгие

подходы к диете у пациентов с СД. Вместе с тем, Стандарты ADA содержат предупреждение об опасности снижения потребления натрия до 1500 мг/сут, поскольку ряд исследований показали возможные негативные эффекты такого ограничения [30, 31].

Другим важнейшим аспектом образа жизни у пациентов с гипертонией и СД является физическая активность. Показано, что умеренная физическая активность (например, 30–45 мин ходьбы быстрым шагом большее количество дней в неделю) снижает артериальное давление [32]. В «Стандартах...» приведены более подробные рекомендации по физической нагрузке: продолжительность умеренной или интенсивной физической нагрузки в неделю должна составлять 150 мин и более с распределением по меньшей мере на 3 дня в неделю, а продолжительность отсутствия активности не должна превышать двух дней. Кроме того, в случае вынужденного длительного нахождения в положении сидя следует делать перерывы каждые 30 минут, что позволит улучшить контроль гликемии. Регулярная физическая нагрузка может снизить АД и привести к необходимости коррекции дозы гипотензивных препаратов [33]. Физическую активность следует рекомендовать всем пациентам, включая пожилых людей с ограниченными физическими возможностями. Тип и интенсивность физических нагрузок должны соответствовать предпочтениям и функциональному состоянию пациента с учетом используемых лекарственных препаратов. К примеру, бета-блокаторы могут снижать способность пациента переносить максимальную физическую нагрузку, а диуретики — увеличивают риск обезвоживания.

Регулярная физическая активность приводит к еще одному позитивному эффекту — снижению массы тела. Известно, что потеря 1 кг массы тела сопряжена со снижением артериального давления примерно на 1 мм рт. ст. [34]. В соответствии со Стандартами ADA снижение массы тела может быть достигнуто при соблюдении энергетической ценности питания около 1200–1500 ккал/сут. для женщин и 1500–1800 ккал/сут. для мужчин. У многих пациентов с СД и ожирением для достижения положительных исходов со стороны контроля гликемии, уровня липидов и АД требуется снижение массы тела более чем на 5%, а оптимальным является устойчивое снижение массы тела на 7% и более. Вместе с тем, некоторые препараты, направленные на снижение массы тела, могут повышать АД и должны применяться с осторожностью. Многие пациенты с ожирением страдают обструк-

тивным апноэ во сне, а снижение массы тела значительно уменьшает проявления апноэ, что по данным рандомизированных клинических исследований приводит к дополнительному снижению АД [35]. Все перечисленные стратегии по изменению образа жизни могут также положительно влиять на контроль гликемии и уровень липидов, а потому их следует предлагать даже пациентам с незначительным повышением АД.

Особое внимание в Рекомендациях ADA 2017 года по лечению гипертензии при СД уделяется регулярному анализу врачом используемых пациентом лекарственных средств, среди которых могут быть препараты с возможным гипертензивным эффектом, включая безрецептурные и растительные лекарственные средства. Например, один из метаанализов показал, что нестероидные противовоспалительные препараты повышают систолическое АД в среднем на 5 мм рт. ст. [36].

Раздел, посвященный изменению образа жизни, завершается следующей рекомендацией ADA для пациентов с систолическим АД > 120 мм рт. ст. или диастолическим АД > 80 мм рт. ст.: изменения образа жизни должны включать снижение массы тела (для пациентов с избыточной массой тела или ожирением); соблюдение диеты DASH, которая подразумевает ограничение потребления натрия и увеличение потребления калия; повышение содержания в рационе фруктов и овощей; ограничение приема алкогольных напитков; а также увеличение физической активности (уровень доказательности — В).

Медикаментозное лечение АГ у пациентов СД

Модификация образа жизни — существенная составляющая в коррекции АГ, но не менее важным является выбор оптимальной терапии, способной оказывать не только гипотензивный, но и органопротективный эффект. Согласно анализу ранее проведенных плацебо-контролируемых исследований, у пациентов с СД блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РААС) имеют преимущества по предотвращению сердечно-сосудистых и почечных событий в сравнении с другими группами лекарственных препаратов, независимо от их гипотензивной эффективности. Согласно Рекомендациям ADA [37], приоритетными препаратами в лечении АГ у всех пациентов с СД являются блокаторы РААС, оказывающие нефропротективный эффект, независимо, есть нарушение почечной функции или нет. Однако, эти Рекомендации базируются на ос-

нове плацебо контролируемых исследований, проведенных 15–20 лет назад [38]. Раннее назначение ингибиторов АПФ или блокаторов АТ1-рецептора (сартанов), действительно, оправдано у пациентов с СД, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск [39] и/или застойную сердечную недостаточность [40]. В то же время, другие классы препаратов, особенно антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы, доказавшие свою эффективность в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, так же востребованы в популяции СД.

В 2013 году Рабочая группа по лечению АГ Европейского Общества Гипертонии (European society of hypertension, ESH) и Европейского Общества кардиологов (European society of Cardiology, ESC) предложила использовать все группы гипотензивных препаратов у пациентов с СД, но предпочтение отдавать блокаторам РААС в качестве 1-й линии. Изменилось отношение и к уровню АД, при котором следует начинать медикаментозное лечение: он поднялся с 130/80 мм рт. ст. до 140/90 мм рт. ст. [41]. В основу этого изменения легли результаты исследования ACCORD, в котором было показано, что целевой уровень 130/80 мм рт. ст. не дает дополнительных преимуществ в предотвращении сердечно-сосудистых событий.

Наконец, в последних докладах Американского Объединенного Национального Комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого АД [42] у пациентов с СД рекомендованы все группы гипотензивных препаратов, но при наличии микроальбуминурии или протеинурии начинать лечение необходимо с блокаторов РААС [42].

В 2016 году, в связи с отсутствием единой и четкой позиции по алгоритму назначения антигипертензивной терапии у пациентов с СД и АГ был проведен метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований с включением 25 414 пациентов с СД [43]. Оценивалась эффективность блокаторов РААС в сравнении с другими классами гипотензивных препаратов. В анализ не включались плацебо-контролируемые исследования, не анализировались пациенты с клинически значимой ХСН, для которых польза применения ингибиторов АПФ или сартанов доказана.

По результатам анализа было показано, что в популяции СД эффективность блокады РААС достоверно не различалась в сравнении с эффективностью других антигипертензивных препаратов (антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами,

тиазидными диуретиками) по риску общей смертности (относительный риск 0,99, 95% доверительный интервал 0,93 до 1,05), сердечно-сосудистой смертности (1,02, 0,83 до 1,24), стабильной стенокардии (0,80, 0,58 до 1,11), инфаркту миокарда (0,87, 0,64 до 1,18), мозговому инсульту (1,04, 0,92 до 1,17), ХСН (0,90, 0,76 до 1,07), а так же необходимости в реваскуляризации миокарда (0,97, 0,77 до 1,22). Не было достоверной разницы в скорости прогрессирования почечной недостаточности (0,99, 0,78 к 1,28). И только в сравнении с антагонистами кальция блокаторы РААС показали достоверно более низкий риск развития ХСН (0,78, 0,70 до 0,88).

Таким образом, проведенный анализ не показал превосходство блокаторов РААС в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД в сравнении с другими антигипертензивными препаратами. Исключение составили пациенты с СД и ХСН. Результаты подтверждают рекомендации Европейского общества кардиологии/Европейского общества гипертонии 2013 года и 8-го доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого АД 2014 года, что любой класс антигипертензивных препаратов может быть использован у больных СД, особенно, у лиц без нарушения функции почек.

В последних Рекомендациях ADA, опубликованных летом 2017 года, сохраняется позиция «конкретизации» гипотензивной терапии у пациентов с СД. Учитываются наличие и стадия диабетической нефропатии, степень повышения АД и сердечно-сосудистые риски, которые могут влиять на выбор и объем гипотензивной терапии. Так, блокаторы РААС обладают преимуществом у пациентов с диабетической нефропатией (с соотношением альбумин/креатинин в моче более или равно 300 мг/г или от 30 до 299 мг/г по уровню креатинина в крови). При этом сохраняется возможность назначения гипотензивных препаратов других классов при необходимости. Особое внимание уделяется тщательному мониторингованию уровней креатинина и калия при лечении блокаторами РААС. Рекомендован целевой уровень АД: менее 140 на 90 мм рт. ст. «Жестких рамок», как этого добиться — нет.

В целом, последние Рекомендации ADA расширили возможности лечащих врачей полагаться на свои знания, интуицию и опыт, а так же увеличили их ответственность в вопросах лечения АГ у больных СД,

Влияние сахароснижающих препаратов на уровень АД

Гиперинсулинемия и экзогенное введение инсулина в теории могут привести к повышению АД вследствие вазоконстрикции и задержки натрия и жидкости [44]. Тем не менее, сам по себе инсулин обладает прямым вазодилатирующим действием, а лечение базальным инсулином по сравнению со стандартным лечением не связан с изменением АД у людей с диабетом 2 типа или предиабетом (исследование ORIGIN [45]).

Учитывая, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются физиологическими компонентами системы регуляции АД, ведущую роль в реализации их воздействия на уровень АД играет сопутствующая активизация симпатической нервной системы [42].

В свою очередь ренальная гиперсимпатикотония, являясь характерной особенностью инсулин-индуцированной АГ, возникает как следствие гиперинсулинемической стимуляции центральных механизмов симпатической нервной системы и как результат увеличения выделения норадреналина в симпатических синапсах почек вследствие активации почечной тканевой ренин-ангиотензиновой системы в условиях инсулинорезистентности [46].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) связаны с умеренным мочегонным эффектом и снижением АД (САД 3–6 мм рт. ст. и ДАД 1–2 мм рт. ст. [47, 48].

Этот принципиально новый класс сахароснижающих средств внедрен в клиническую практику сравнительно недавно. Препараты иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивают экскрецию глюкозы с мочой до 60–80 г/сут. [49].

Однако потенциал иНГЛТ-2 не ограничивается только рамками гомеостаза глюкозы и элиминации из кровотока некоторого его количества.

Дополнительным преимуществом этой группы является снижение АД (систолического на 2–4 мм рт. ст., диастолического на 1–2 мм рт. ст.). Кроме того, увеличение экскреции глюкозы и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффектов, в т.ч. моделирующих СС-факторы риска помимо снижения АД: уменьшение массы тела преимущественно за счет жировой ткани, уменьшение альбуминурии, снижение уровня мочевой кислоты, уменьшение риска гипогликемии, улучшение чувствительности мышечной ткани к инсулину и др. [50].

Среди возможных механизмов гипотензивного эффекта иНГЛТ-2 рассматриваются осмотический диурез, увеличение концентрации натрия в просвете канальца в области macula densa, что может быть воспринято как сигнал к снижению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата, возможен также непрямой эффект оксида азота, высвобождаемого в ответ на уменьшение оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля [51].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1) также связаны со снижением артериального давления [104]. Терапия аГПП-1 (в частности лираглутидом и эксенатидом) продемонстрировала умеренное снижение САД [52]. Проанализированы результаты наблюдения за 12469 пациентами, где 41% пациентов получали лираглутид, а остальные — эксенатид. Мета-анализ продемонстрировал большой гипотензивный эффект в группе аГПП-1 по сравнению с группой контроля (на 2,22 мм рт. ст. (95% ДИ: -2,97; -1,47)) независимо от исходного уровня АД или степени снижения HbA1c [53].

25 августа 2017 года U.S. Food and Drug Administration (FDA) по результатам результатов исследования LEADER одобрила новое показание аГПП-1 лираглутида: снижение риска основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у взрослых пациентов с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такое решение FDA приняла, в том числе на основании гипотензивного эффекта препарата [54].

Ведение АГ у пациентов с сахарным диабетом при беременности

АГ встречается у 8–10% беременных. В последние годы отмечается очевидный рост гипертензивных осложнений при беременности в связи с увеличением материнского возраста и распространенности ожирения и сахарного диабета. АГ во время беременности может манифестировать впервые после 20-й недели беременности (гестационная АГ) либо ей предшествовать (хроническая АГ), и в том и другом случае — осложниться развитием преэклампсии (АГ с протеинурией). АГ повышает риски неблагоприятных материнских и перинатальных исходов — преждевременных родов, оперативного родоразрешения, рождения маловесных детей, перинатальной смертности.

Большинство рекомендаций по ведению АГ при беременности основываются на немногочис-

ленных эмпирических наблюдениях и по некоторым позициям в значительной мере варьируют. Представленные рекомендации по ведению АГ у беременных с сахарным диабетом имеют уровень доказательности E и являются консенсусным мнением экспертов.

В настоящее время продолжаются дебаты относительно эффективности лечения АГ во время беременности из-за проблем роста плода. Контроль тяжелой АГ рекомендован для снижения материнской заболеваемости и смертности. При умеренной АГ в клинических испытаниях не была доказана польза в улучшении исходов беременности проводимой антигипертензивной терапии (АГТ). Лечение умеренной АГ способно предупредить развитие тяжелой АГ. В тоже время существуют опасения, что АГТ увеличивает задержку развития плода. Общее снижение риска преэклампсии также не наблюдалась при использовании АГТ. Следует принять во внимание тот факт, что более жесткий контроль АД, целевое диастолическое АД 85 мм рт. ст., по сравнению с менее жестким контролем, целевым диастолическим АД 105 мм рт. ст., не улучшает исходы беременности, не уменьшает риск развития маловесных детей, однако уменьшает риски развития тяжелой АГ. Дополнительные преимущества от АГТ сфокусированы на снижении краткосрочной и долгосрочной материнской заболеваемости, смертности от инсульта и других сосудистых и органных повреждений.

Итак, рекомендации по ведению АГ у беременных с сахарным диабетом сформулированы следующим образом: первое, при хронической АГ или умеренной гестационной АГ с систолическим АД менее 160 мм рт. ст., диастолическим АД менее 105 мм рт. ст. и без признаков поражения органов-мишеней АГТ не показана; второе, при хронической АГ и проводимой ранее АГТ целевой уровень АД варьирует в пределах 120–160/80–105 мм рт. ст.

Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) не рекомендует применение АГТ при умеренной гестационной АГ (систолическом АД менее 160 мм рт. ст. или диастолическом АД менее 110 мм рт. ст.), так как нет преимуществ для исходов беременности и потенциальные риски терапии перевешивают. Для беременных женщин с высоким риском развития преэклампсии для уменьшения этого риска рекомендовано применение низких доз аспирина с 12 недели беременности. Аспирин улучшает глубину плацентации и кровотоков в спиральных артериях матки. Существуют доказатель-

ства того, что аспирин в низкой дозе уменьшает риск развития преэклампсии в 10–24 % случаев, что в целом улучшает перинатальные исходы, уменьшает частоту задержки развития плода, преждевременных родов. Не было обнаружено признаков серьезного вреда от употребления аспирина, т. е. никакого влияния на перинатальную смертность, а также увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний у плода либо послеродового кровотечения у матери. Российские рекомендации также содержат указания на необходимость применения аспирина в низких дозах начиная с 12 недель беременности у женщин с высоким риском развития преэклампсии. СД 1 и 2 типа является фактором высокого риска развития преэклампсии.

Целевые значения АД в пределах 120–160 мм рт. ст. для систолического АД и 80–105 мм рт. ст. для диастолического АД определены как безопасные для матери и плода. Следует избегать более низких цифр АД, так как снижение уровня АД ниже 120/80 мм рт. ст. может вызвать внутриутробную задержку развития плода. У беременных женщин с АГ и признаками повреждения органов-мишеней, включая сердечно-сосудистые и почечные заболевания, следует рассмотреть возможность придерживаться целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст., чтобы предотвратить прогрессирования органных повреждений во время беременности.

Рекомендации по выбору антигипертензивного препарата ограничиваются предостережением применения ингибиторов АПФ, БРА или спиронолоктона, так как эти препараты обладают тератогенными эффектами и противопоказаны к применению во время беременности. В обновленных рекомендациях American Diabetes Association по ведению АГ, 2017, названы эффективные и безопасные при беременности антигипертензивные препараты — метилдопа, лабеталол, гидралазин и пролонгированный нифедипин. В Российской Федерации рекомендованы к применению во время беременности метилдопа (первая линия), пролонгированный нифедипин (вторая линия) и β-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, соталол, бисопролол). Группа β-адреноблокаторов не рекомендована для лечения АГ при беременности у женщин с сахарным диабетом из-за неблагоприятного влияния на перинатальные исходы, уменьшения массы плода и повышенного риска внутриутробной задержки развития плода.

В послеродовом периоде пациентки с гестационной АГ и преэклампсией должны наблюдаться

не менее 7–10 дней с особо тщательным мониторингом АД в течение первых 72-х часов после родов в связи с высоким риском развития осложнений. В послеродовом периоде даже у нормотензивных женщин наблюдают тенденцию к повышению АД, которое достигает максимальных величин на 5-й день после родов, что является следствием физиологического увеличения объема жидкости и мобилизации ее в сосудистое русло. У пациенток с АГ сохраняется такая же тенденция. Выбор лекарственного средства в послеродовом периоде во многом определяется кормлением грудью, но обычно рекомендуют те же лекарственные средства, которые женщина получала во время беременности и после родов. Рекомендовано долгосрочное наблюдение этих пациенток, так как они имеют повышенные риски сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде.

Лечение АГ у пожилых пациентов с СД (65 лет и старше)

В данном разделе эксперты ADA привлекают внимание к ряду ключевых вопросов, связанных с лечением АГ у пациентов пожилого возраста с СД.

Во-первых, принципиально важным представляется положение о важности функционального статуса пациента, коморбидности и полипрагмазии при выборе стратегии снижения АД и установлении целевого уровня АД. Выбор терапевтической стратегии в отношении снижения АД и целевые уровни АД рекомендуется осуществлять на основании оценки сохранности пожилого пациента: для сохраненных больных рекомендовано использование подходов, сходных с таковыми у пациентов более молодого возраста, но у пациентов с утратой автономности и нарушениями функционирования (например, потребность в помощи в осуществлении базовой повседневной активности), следует рассмотреть более высокие уровни целевого систолического АД (140–150 мм рт. ст.) и уменьшение интенсивности антигипертензивной терапии при достижении уровня менее 130 мм рт. ст. и наличия ортостатической гипотонии. В этом контексте рекомендации ADA согласуются с документами, в подготовке которых приняли участие эксперты гериатрических обществ, в которых подчеркивается невозможность переноса на популяцию пациентов пожилого возраста со старческой астенией данных о пользе антигипертензивной терапии, продемонстрированной в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях у более сохраненных пациентов [55].

Во-вторых, в документе подчеркивается роль высокой артериальной жесткости как причины высокого систолического АД (которое является целью антигипертензивной терапии) и трудностей достижения его контроля. У пациентов с высокой артериальной жесткостью (пульсовое АД 60 мм рт. ст. и более) рекомендуется соблюдать осторожность в отношении возможного избыточного снижения диастолического ниже 65–70 мм рт. ст., поскольку достижение такого уровня чревато повышением риска коронарных осложнений.

В-третьих, указывается на высокий риск ятрогенных осложнений, включая гипогликемию (способность маскировать гипогликемию ограничивает применение бета-адрноблокаторов), ортостатическую гипотонию (следует мониторировать при назначении всех антигипертензивных препаратов) и снижение объема циркулирующей крови (вероятность усугубления при использовании диуретиков).

Заключение

АГ является мощным и модифицируемым фактором риска развития макрососудистых и микрососудистых осложнений диабета. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность коррекции АГ с помощью ряда классов антигипертензивных препаратов в плане предотвращения сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений. Мета-анализ клинических исследований демонстрирует пользу о достижение целевых уровней АД <140/90 мм рт ст у большин-

ства лиц с СД. Более низкие показатели АД могут быть полезны для отдельных пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при условии хорошей переносимости длительной терапии, и подобные цели могут рассматриваться в индивидуальном порядке. Помимо изменения образа жизни, для достижения целей АД часто необходимо назначение нескольких классов антигипертензивных препаратов. Было продемонстрировано, что ингибиторы АПФ, сартаны, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналцев и тиазидоподобные диуретики улучшают клинические исходы и являются предпочтительными для контроля АД у больных СД. Для пациентов с альбуминурией ингибиторы АПФ или сартаны должны быть частью антигипертензивной терапии. Лечение должно быть индивидуализировано для конкретного пациента на основе сопутствующих заболеваний; их ожидаемой пользы для снижения ССЗ, связанных с атеросклерозом, сердечной недостаточности, прогрессирующей нефропатии и ретинопатии; и риска неблагоприятных событий.

Таким образом, новое положение, разработанное экспертами АДА систематизировало данные по диагностике АГ, целевых уровней АД и методов лечения, включая модификацию образа жизни, применение различных классов препаратов, как в общей группе больных АГ и СД, так и отдельных категориях пациентов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Ian H. de Boer, Sripal Bangalore, Athanase Benetos, Andrew M. Davis, Erin D. Michos, Paul Muntner, Peter Rossing, Sophia Zoungas and George Bakris. Diabetes Care 2017 Sep; 40 (9): 1273–1284.
2. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. Hypertension 2013;62:982–987
3. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575–1585
4. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103–2116
5. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. Hypertension 2016;68:888–895
6. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136–154
7. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Auton Neurosci 2011;161:46–48
8. Briassoulis A, Silver A, Yano Y, Bakris GL. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014;16:141–148
9. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA 2017;317:165–182
10. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2014;130:1110–1130

11. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777–1803
12. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864–2883
13. Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdóttir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ* 2016;354:i4070
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703–713
16. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
17. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717
18. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. 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–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;35:922–944
19. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130:1110–1130
20. Whelton PK, Appel L, Charleston RN, et al. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I [published correction appears in *JAMA* 1992;267:2330]. *JAMA* 1992;267:1213–1220
21. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al.; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083–2093
22. Lin JS, O'Connor EA, Evans CV, Senger CA, Rowland MG, Groom HC. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet], 2014. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK241537/>. Accessed 11 November 2016
23. Chen L, Pei J-H, Kuang J, et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism* 2015;64:338–347
24. Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34:55–57
25. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10
26. Sundström J, Arima H, Woodward M, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591–598
27. Whelton PK, Appel L, Charleston RN, et al. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I [published correction appears in *JAMA* 1992;267:2330]. *JAMA* 1992;267:1213–1220
28. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:134–147
29. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Oct 5:CD004184
30. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270–1276
31. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2013;61:1360–1383

32. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065–2079
33. Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;Mar 3:CD008274
34. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:486–492
35. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289–300
36. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967
37. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777–1803
38. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
39. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717
40. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1): S80–S82
41. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2014;130:1110–1130
42. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1): S80–S82
43. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601–610
44. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–328
45. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777–1803
46. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457–466
47. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:330–339
48. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1): S80–S82
49. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
50. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967
51. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717
52. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. 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;123:2799–2810
53. 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;35:922–944
54. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016;67:820–825