УДК [616.12-008.331:616.379-008.64]-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573>

Сергієнко В.О. , Сергієнко О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Цукровий діабет і артеріальна гіпертензія

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2021;17(2):175-188. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573

Резюме. В огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених сучасному стану проблеми цукрового діабету (ЦД) і артеріальної гіпертензії (АГ). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, АГ та ЦД 2-го типу після ожиріння є одними з провідних чинників серцево-судинного ризику, які найбільш поширені серед населення світу. За останні 30 років поширеність АГ зменшилась до однієї четвертої частини населення світу, але захворюваність на ЦД зросла з 4,7 до 8,5 %, і прогноз на майбутнє свідчить про подальший драматичний приріст. Покращення обізнаності, лікування та контролю цих захворювань є основною метою глобальної системи охорони здоров'я. Поширеність АГ у хворих на ЦД 2-го типу до трьох разів вища, ніж у пацієнтів без ЦД, а поєднання АГ і ЦД суттєво збільшує ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань. Несприятливий взаємозв'язок цих двох станів, прискорюючи процеси атеросклерозу, може спричинити негативні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи. Крім того, відомо, що кардіоваскулярна автономна нейропатія, яка виникає в результаті пошкодження вегетативних нервових волокон, що іннервують серце та судини, є вагомим ускладненням ЦД 2-го типу, особливо за наявності системної АГ. Зокрема, аналізуються питання, пов'язані із спільними патофізіологічними механізмами, основними системними та метаболічними чинниками, що можуть сприяти коморбідності ЦД і АГ. Наведені класифікація, особливості діагностики АГ, особливості оцінки ураження органів, опосередкованого АГ. Аналізуються питання, пов'язані з основними підходами до лікування артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті; використанням блокаторів ренін-ангіотензинової системи, блокаторів кальцієвих каналів, тіазидних і тіазидоподібних діуретиків, блокаторів бета-адренергічних рецепторів, альфа-адреноблокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів; особливостями комбінованої терапії та лікування резистентної артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: цукровий діабет; артеріальна гіпертензія; огляд

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу після ожиріння є одними з провідних чинників серцево-судинного ризику [1], які найбільш поширені серед населення світу [2]. За останні 30 років поширеність АГ зменшилась до однієї четвертої частини населення світу [3, 4], але захворюваність на ЦД зросла з 4,7 до 8,5 %, і прогноз на майбутнє свідчить про подальший драматичний приріст [5]. Покращення обізнаності, лікування та контролю цих захворювань є основною метою глобальної системи охорони здоров'я [6, 7]. Поширеність АГ у хворих на ЦД 2-го типу до трьох разів вища, ніж у пацієнтів без ЦД, а поєднання АГ та ЦД суттєво збільшує ймовірність розвитку серце-

во-судинних захворювань (ССЗ) [8, 9]. Несприятливий взаємозв'язок цих двох станів, прискорюючи процеси атеросклерозу, може спричинити негативні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи. Крім того, відомо, що кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН), яка виникає в результаті пошкодження вегетативних нервових волокон, що іннервують серце і судини, є вагомим ускладненням ЦД 2-го типу, особливо за наявності системної артеріальної гіпертензії [10, 11].

Вегетативна нервова система відіграє значну роль у системі кровообігу та регуляції артеріального тиску (АТ) [12]. Ушкодження нервових волокон, що іннервують серце та судини, призводить до відхилень у контролі частоти серцевих скорочень (ЧСС) та судинної динаміки

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 676761184.

For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; phone: +38 (067) 676761184.

Full list of authors information is available at the end of the article.

[13]. Відомо, що аналіз варіативності ритму серця (BPC) є широко використовуваним інструментом для оцінки вегетативної регуляції міокарда [14]. Пригнічення BPC пов'язане з різними патологічними станами, включаючи ССЗ, зокрема АГ і цукровий діабет [15]. Однак, незважаючи на докази, що BPC знижується за наявності одного з цих станів, залишається невідомим, чи змінюється BPC за наявності коморбідності ЦД 2-го типу та системної артеріальної гіпертензії. Крім того, встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу, а також пацієнтів з АГ спостерігається зниження толерантності до фізичного навантаження, що також є потужним предиктором серцево-судинної та загальної смертності [11, 16].

Артеріальна гіпертензія і ЦД 2-го типу мають декілька спільних патофізіологічних механізмів, що виправдовують існування їх коморбідності. Інсуліно-резистентність (ІР), гіперінсулінемія (ГІ), активація оксидантного стресу (ОС) та субклінічне хронічне системне низькоінтенсивне запалення (ХСНЗ) є найбільш вивченими. Зокрема, ГІ індукуює ІР і зумовлює розвиток АГ у нормотензивних пацієнтів без ЦД; викликає реконструкцію та ригідність артерій, підвищує активність симпатичної нервової системи, стимулює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та реабсорбцію Na^+ в нирках [7]. Крім того, надмірний ОС та субклінічне ХСНЗ є визначальними чинниками дисфункції ендотелію, порушень реактивності судин, підвищеної опірності периферичних судин і порушень обміну глюкози та ліпідів. Усі ці механізми призводять до підвищення рівня АТ і глюкози у плазмі крові шляхом змін гемодинамічного та гліколіпідного обміну [17]. Однак вищевказані патофізіологічні зміни задокументовані лише в експериментальних та обсерваційних дослідженнях, обмежуючи статистичну значущість причинних наслідків. Різні підходи до критеріїв включення/виключення хворих, упередженість вибору пацієнтів і обернених причинно-наслідкових зв'язків зумовлюють невизначеність причинно-наслідкової взаємодії між АГ і ЦД 2-го типу. Водночас аналіз результатів менделівської рандомізації (MR), ймовірно, може сприяти відповіді на це запитання [18]. Отже, D. Sun et al. (2019) провели MR-аналіз, використовуючи сотні однонуклеотидних поліморфізмів (SNPs), корельованих з АГ, як інструментальних змінних прогнозування ЦД 2-го типу і навпаки. Автори скористались GWAS-базою даних Біобанку Великобританії, який включає генотипи понад 300 000 дорослих. Критерії включення: представники обох статей, європейське походження та відсутність діагностованих серцево-судинних захворювань. В результаті проведених досліджень встановлено, що генетична схильність до ЦД 2-го типу асоціюється із 7% підвищенням ризиком артеріальної гіпертензії. Зокрема, ЦД 2-го типу був пов'язаний із підвищенням систолічного АТ (САТ) на 0,67 мм рт.ст., однак не з показниками діастолічного артеріального тиску. І навпаки, генетична схильність до АГ або підвищений рівень АТ не пов'язані з ЦД 2-го типу. Автори виявили значну плейотропію у взаємозв'язках між АГ та розвитком ЦД 2-го типу [18].

Результати проведеного аналізу свідчать, що ЦД 2-го типу є причинним чинником АГ, а не навпаки. Отже, завданням профілактики АГ при ЦД 2-го типу може бути досягнення стійкої компенсації захворювання, а не цільового рівня АТ [18]. Однак причинний вплив ЦД 2-го типу на приєднання АГ є статистично та клінічно незначущим. В обох випадках розвиток ЦД 2-го типу або АГ, як передбачається генетичними варіантами, не виправдовує сильної асоціації, що спостерігається між двома станами *per se*. Слід враховувати різні причинно-наслідкові чинники при ЦД 2-го типу у пацієнтів з АГ і навпаки. Гіперінсулінемія, абдомінальне ожиріння, субклінічне ХСНЗ та клас використовуваних антигіпертензивних препаратів можуть мати більше значення при розвитку ЦД 2-го типу, ніж безпосередньо артеріальна гіпертензія. З іншого боку, ГІ, ригідність артерій, порушення функції нирок і гіперглікемія сприяють приєднанню/прогресуванню АГ [19].

Отже, ЦД 2-го типу є причинним чинником розвитку артеріальної гіпертензії. Однак у складній мережі взаємопов'язаних станів, причетних до АГ та ЦД 2-го типу, слід шукати більш релевантні чинники. Менделівська рандомізація може надати вагому підтримку для ідентифікації таких шляхів. Метою майбутніх досліджень повинно бути визначення та опрацювання конкретних завдань з причинно-наслідковим значенням для запобігання АГ та ЦД 2-го типу. В цьому плані ГІ може бути хорошим кандидатом [7].

На рис. 1 наведені основні системні та метаболічні чинники, що можуть сприяти коморбідності ЦД, АГ, ССЗ та хронічних хвороб нирок [20, 21].

Класифікація артеріальної гіпертензії

В табл. 1 наведені класифікація офісного АТ та визначення ступенів АГ (згідно з останніми рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC), European Society of Hypertension (ESH) і International Society of Hypertension (ISH) [22–24].

Діагностика артеріальної гіпертензії

Відомо, що фізіологічний циркадний профіль АТ характеризується зниженням АТ під час сну і підвищенням при пробудженні. Фізіологічні циркадні ритми АТ мають 24-годинний ритм, що проявляється збільшенням АТ вранці, незначним зниженням після прийому їжі та більш вираженим вночі. Варіативність параметрів АТ вночі характеризується зниженням АТ перед сном, базальним рівнем під час сну та підвищенням АТ перед пробудженням. За ступенем нічного зниження АТ розрізняють наступні категорії: достатнє зниження АТ вночі (10–20 %) оцінюється як *dippers* (фізіологічне), > 20 % — як *over-dippers*, недостатнє зниження АТ вночі < 10 % — як *non-dippers*, підвищення АТ вночі — *night-peakers*. Розподіл хворих на категорії «*night-peakers*», «*non-dippers*», «*dippers*» та «*over-dippers*» зумовлює необхідність аналізу особливостей впливу рівня активності пацієнта протягом дня, особливостей і відмінностей сну і/або положення тіла тощо [25–27].

Рисунок 1. Системні та метаболічні чинники, що сприяють коморбідності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань і хронічної хвороби нирок [21]

Примітки: IL — інтерлейкін; IP — інсулінова резистентність; ЛШ — лівий шлуночок; ОС — оксидантний стрес; ПСНС — парасимпатична нервова система; PAC — ренін-ангіотензинова система; СНС — симпатична нервова система; ХНЗ — хронічне низькоінтенсивне запалення; NADPH — відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид; NO — оксид азоту; NOO- — пероксинітрит; PAI-1 — інгібітор активатора плазміногену-1; ROS — активні форми кисню; TGF-бета — трансформуючий фактор росту бета; TPA — тканинний активатор плазміногену.

Таблиця 1. Класифікація офісного артеріального тиску^a та визначення ступенів АГ^b [22–24]

Категорії АТ	САТ (мм рт.ст.)		ДАТ (мм рт.ст.)
Оптимальний	< 120	i	< 80
Нормальний	120–129	i/або	80–84
Високо нормальний	130–139	i/або	85–89
АГ 1-го ступеня	140–159	i/або	90–99
АГ 2-го ступеня	160–179	i/або	100–109
АГ 3-го ступеня	≥ 180	i/або	≥ 110
Ізольована систолічна АГ ^b	≥ 140	i	< 90

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ^a — категорія АТ визначається відповідно до показників АТ у положенні сидячи та найвищого рівня АТ, будь то САТ або ДАТ; ^b — ізольована систолічна гіпертензія оцінюється 1-м, 2-м або 3-м ступенем відповідно до значень САТ у зазначених діапазонах. Ця ж класифікація використовується для всіх вікових груп > 16 років. Якщо рівні САТ і ДАТ пацієнта потрапляють у різні категорії, то враховується більш високий ступінь АГ. Ізольована систолічна АГ також може поділятися на ступені відповідно до рівня підвищення САТ.

Відсоток пацієнтів із ЦД, в яких при амбулаторному обстеженні вперше діагностована АГ, становить 32 %, при проведенні добового моніторингу АТ (ДМАТ) — додатково +17 %. Верифікація прихованої амбулаторної АГ вказує на її особливе значення в «масках» АГ у хворих на цукровий діабет. Крім того, значна поширеність категорії «non-dippers» при ЦД (≈ 70 %) може мати безпосереднє відношення до прогнозування смертності в цій та інших групах пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Однак патофізіологічні механізми, що поєднують порушення стану серцево-судинної автономної нервової системи і підвищену смертність внаслідок ССЗ за ЦД, залишаються нез'ясованими [28, 29].

Пригнічення біологічно-опосередкованих процесів зниження показників АТ вночі (non-dippers) у хворих на ЦД 2-го типу з АГ, а також фізіологічним АТ може сприяти високому ризику приєднання/прогресування мікро- і макросудинних ускладнень. Повідомляється, що порушення циркадного ритму АТ/параметрів циркадного профілю АТ з формуванням паттерна non-dippers потребує проведення скринінгу щодо синдрому апное уві сні (особливо у випадках резистентних АГ), а також постуральної гіпотензії (однієї з ознак діабетичної КАН). У хворих на ЦД з приєднанням і/або прогресуванням КАН часто спостерігається постпрандіальна гіпотензія (ще один важливий компонент 24-годинної

мінливості АТ), яка може бути виявлена за допомогою добового моніторингу. Зокрема, проведення ДМАТ у хворих на ЦД 2-го типу з КАН виявило, що клінічні форми, тяжкий перебіг захворювання супроводжуються приєднанням більш високих показників САТ і пульсового АТ, особливо вночі та в ранні ранкові години, наявністю більш високого відсотка пацієнтів із статусом non-dippers [28].

В табл. 2 наведені особливості діагностики артеріальної гіпертензії (згідно з останніми рекомендаціями ESC/ESH і ISH) [23, 24].

В табл. 3 наведені особливості визначення АГ за офісними та позаофісними значеннями АТ (згідно з останніми рекомендаціями ESC/ESH і ISH) [23, 24].

Особливості оцінки ураження органів, опосередкованого артеріальною гіпертензією

В табл. 4 наведені особливості оцінки ураження органів, опосередкованого АГ (згідно з останніми рекомендаціями ESC/ESH і ISH) [23, 24].

Лікування артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті

В табл. 5 наведені порогові значення офісного АТ, при яких слід розпочати лікування (згідно з останніми рекомендаціями ESC/ESH і ISH) [23, 24].

Таблиця 2. Діагностика артеріальної гіпертензії [23, 24]

Клінічне вимірювання АТ (офісний і домашній)	Правила вимірювання: — після ≥ 5 хв відпочинку і не раніше ніж через 1 год після вживання кави, міцного чаю і через 30 хв після паління; — у положенні сидячи з опорою спини, манжетка на рівні серця (нижній край на 2 см вище від ліктьового згину); — нагнітання повітря в манжету до рівня, що перевищує зникнення тонів на ≈ 20 мм рт.ст.; — швидкість зниження тиску в манжеті — не > 2 мм рт.ст./с; — вимірювання не < 2 разів з інтервалом не < 1 хв на кожній руці. При різниці САТ на двох руках > 10 мм рт.ст. слід враховувати результати вимірювання на руці з вищими значеннями АТ. Визначають середнє значення; — при окружності плеча > 32 см слід користуватися широкою манжеткою; — з метою діагностики ОГ у пацієнтів із ЦД рекомендовано вимірювати АТ через 2 хв перебування у вертикальному положенні. Зниження САТ > 20 мм рт.ст. або ДАТ > 10 мм рт.ст. свідчить про ОГ	
ДМАТ	Доцільно проводити: — при високому нормальному АТ за даними неодноразових клінічних вимірювань з метою діагностики прихованої АГ; — суттєвій різниці офісного та домашнього АТ; — підозрі на АГ «білого халата»; — значних коливаннях офісного АТ під час одного або різних відвідувань лікаря; — резистентній до терапії АГ; — епізодах гіпотензії; — для оцінки ДІ (ступеня зниження нічного АТ). У нормі відзначається зниження нічного АТ. Ступінь зниження нічного АТ характеризує ДІ. $Dl = 100 \% \times (ATд - ATн) / ATд \times 100 \%$	
	Типи добових кривих залежно від величини ДІ	
	Dippers — 10–20 %	Сприятливий прогноз
	Non-dippers < 10 %	Несприятливий прогноз: ризик серцево-судинних ускладнень, нічної гіперперфузії серця і головного мозку
	Night-peakers < 0 %	
	Over-dippers > 20 %	

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; АТд — середньоденний АТ; АТн — середньонічний АТ; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ДІ — добовий індекс; ДМАТ — добове моніторування АТ; ОГ — ортостатична гіпотензія; САТ — систолічний артеріальний тиск.

В табл. 6 наведені цільові значення АТ на тлі терапії АГ у пацієнтів з ЦД (за умови доброї переносимості) [30, 31].

Рациональне харчування та фізична активність

В табл. 7 наведені основні рекомендації щодо модифікації способу життя [24, 32–41].

Основні положення лікування АГ у хворих на цукровий діабет (24, 31, 42–46)

1. Пацієнти з коморбідними ЦД і АГ відносяться до хворих із високим і дуже високим ступенем ризику серцево-судинних захворювань, згідно з яким визначається стратегія антигіпертензивного лікування.

Таблиця 3. Визначення АГ за офісними та позаофісними значеннями АТ [23, 24]

Категорії	САТ/ДАТ (мм рт.ст.)		
Офісний ^а	АТ ≥ 140	і/або	≥ 90
Амбулаторний АТ			
Денний (неспання)	≥ 135	і/або	≥ 85
Нічний (сон)	≥ 120	і/або	≥ 70
Добовий	≥ 130	і/або	≥ 80
Домашній АТ	≥ 130	і/або	≥ 85

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ^а — звичайний (стандартний) офісний АТ.

Таблиця 4. Оцінка ураження органів, опосередкованого артеріальною гіпертензією [23, 24]

Основні скринінгові тести	Показання і трактування
12-канальна ЕКГ	Діагностування ГЛШ та інших можливих відхилень, а також реєстрація ЧСС та ритму серця
Співвідношення «альбумін/креатинін» у сечі	Верифікація підвищення рівня екскреції альбуміну
Креатинін крові та ШКФ	Діагностування можливих захворювань нирок
Фундоскопія	Діагностування гіпертонічної ретинопатії, особливо у пацієнтів з АГ 2-го або 3-го ступеня
Більш детальний скринінг	
Ехокардіографія	Оцінка структури та функції серця (у випадках, коли ця інформація впливатиме на тактику лікування)
УЗД сонної артерії	Верифікація атеросклеротичних бляшок або стенозу, особливо у пацієнтів з цереброваскулярною патологією або судинними захворюваннями іншої локалізації
УЗД черевної порожнини та доплерографія	— Оцінка розмірів і структури нирок (наприклад, рубцювання ниркової паренхіми) та виключення обструкції як можливої основної причини ХХН та АГ; — діагностування аневризматичної дилатації та судинних захворювань; — діагностування аденоми або феохромоцитом надниркових залоз (переважно КТ або МРТ для детального обстеження); — дослідження ниркових артерій з метою виявлення рено-васкулярної хвороби, особливо за наявності асиметричності ураження нирок
ШПХ	Індекс ригідності аорти та артеріосклерозу
ГПІ	Діагностування хвороб судин нижніх кінцівок
Тестування когнітивної функції	Оцінка когнітивного профілю у пацієнтів із симптомами, що свідчать про когнітивні порушення
Нейровізуалізація	Оцінка наявності ішемічної або геморагічної травми мозку, особливо в пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або зниженням когнітивних функцій

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; ГЛШ — гіпертрофія ЛШ; ГПІ — гомілково-плечовий індекс; КТ — комп’ютерна томографія; ЛШ — лівий шлуночок; МРТ — магнітно-резонансна томографія; УЗД — ультразвукове обстеження; ХХН — хронічна хвороба нирок; ЧСС — частота серцевих скорочень; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ШПХ — швидкість пульсової хвилі.

Таблиця 5. Порогові значення офісного АТ, при яких слід розпочати лікування [23, 24]

Вік	Порогові значення офісного САТ (мм рт.ст.)					Порогові значення офісного ДАТ (мм рт.ст.)
	АГ	+ ЦД	+ ХХН	+ ХКС	+ інсульт/ТІА	
18–65 років	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140 ^a	≥ 140 ^a	≥ 90
65–79 років	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140 ^a	≥ 140 ^a	≥ 90
≥ 80 років	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 90
	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90

Примітки: АТ — артеріальний тиск; АГ — артеріальна гіпертензія; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ТІА — транзиторна ішемічна атака; ХКС — хронічний коронарний синдром; ХХН — хронічна хвороба нирок; ЦД — цукровий діабет; ^a — лікування може бути розглянуто у пацієнтів з дуже високим ризиком та високонормальним рівнем САТ (130–140 мм рт.ст.).

Таблиця 6. Цільові значення АТ на тлі терапії АГ у пацієнтів з цукровим діабетом (за умови доброї переносимості) [30, 31]

Вік	Систолічний АТ (мм рт.ст.)	Діастолічний АТ (мм рт.ст.)
18–65 років	≥ 120 і < 130	≥ 70 і < 80
> 65 років	≥ 130 і < 140	

Примітки: АТ — артеріальний тиск; АГ — артеріальна гіпертензія; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ЦД — цукровий діабет.

Таблиця 7. Модифікація способу життя [24, 32–41]

Зменшення вживання солі	Існують вагомі докази взаємозв'язку між високим споживанням кухонної солі та підвищенням АТ. Необхідно зменшити кількість солі, доданої під час приготування їжі та за столом. Уникати або обмежувати споживання продуктів з високим вмістом солі, таких як соєвий соус, фаст-фуд та оброблена їжа (processed food), включаючи хліб і крупи з високим вмістом солі
Раціональна дієта	Харчування, багате цільнозерновими продуктами, фруктами, овочами, ω-3 ПНЖК і молочними продуктами, а також зменшення споживання їжі з високим вмістом насичених жирних кислот і трансжирів, наприклад використання DASH-дієти. Збільшити споживання овочів з високим вмістом природних нітратів, що знижують АТ (листові овочі, салати та буряк). Інші корисні продукти та поживні речовини, що включають продукти з високим вмістом магнію, кальцію та калію (авокадо, горіхи, насіння, бобові та тофу)
Раціональне споживання напоїв	Помірне споживання кави, зеленого та чорного чаю. Інші напої, що можуть бути корисними, включають чай каркаде (гібіскус), гранатовий сік, сік буряка та какао
Обмеження споживання алкоголю	Існує позитивний лінійний зв'язок між споживанням алкоголю, АТ, поширеністю АГ і ризиком ССЗ. Рекомендована добова межа споживання алкоголю становить два стандартні напої для чоловіків та 1,5 для жінок (10 г алкоголю/стандартний напій)
Зменшення ІМТ	Слід використовувати етнічні граничні значення для ІМТ та окружності талії. Альтернативно для всіх груп населення рекомендується співвідношення окружності талії до зросту < 0,5
Відмова від паління	Паління є основним чинником ризику розвитку ССЗ, обструктивних захворювань легень і онкологічних захворювань. Рекомендується відмова від паління, зокрема використання відповідних програм відмови від паління
Регулярна фізична активність	Регулярні аеробні вправи та вправи на зростання стійкості організму до фізичних і психічних стресів можуть бути корисними для профілактики і лікування АГ. Аеробні вправи середньої інтенсивності (ходьба, біг підтюпцем, їзда на велосипеді, йога або плавання) протягом 30 хв 5–7 днів на тиждень або високоінтенсивний інтервальний тренінг, що передбачає чергування коротких періодів інтенсивної активності з наступними періодами відновлення меншої активності
Контроль стресових ситуацій	Хронічний стрес пов'язаний з приєднанням та/або прогресуванням збільшення АТ. Результати рандомізованих клінічних випробувань свідчать, що трансцендентальна медитація/формування уваги до внутрішніх процесів (фізичних і психічних) сприяє зменшенню проявів стресу, рівня АТ
Додаткові, альтернативні ліки	Значна частка пацієнтів з АГ використовують додаткові, альтернативні ліки (в таких регіонах, як Африка та Китай), проте для оцінки ефективності та безпеки цих ліків необхідним є проведення відповідних клінічних випробувань. Таким чином, використання такого лікування на сьогодні не може бути рекомендованим

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; ІМТ — індекс маси тіла; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ω-3 ПНЖК — ω-3 поліненасичені жирні кислоти; DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension.

2. Діагностика та визначення ступеня АГ у хворих на ЦД проводиться за тими ж принципами, що і в загальній популяції.

3. Цільові значення АТ на тлі терапії залежать від віку пацієнтів і переносимості досягнутих показників артеріального тиску.

4. Пацієнтам із ЦД та АГ доцільно призначати метаболічно нейтральні лікарські засоби.

5. Необхідно забезпечити найбільш ранній початок лікування з досягненням оптимальної підтримуючої дози антигіпертензивних засобів і з регулярною її корекцією протягом життя хворого.

6. Необхідно забезпечити початок лікування із застосуванням мінімальних ефективних доз одного або двох препаратів з метою досягнення максимального ефекту при мінімальному відсотку побічних ефектів.

7. Медикаментозна антигіпертензивна терапія призначається у випадках збільшення показників АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст. Мета: досягнення цільового рівня $< 130/80$ мм рт.ст. ($< 140/80$ у пацієнтів літнього віку).

8. Цільовий рівень АТ повинен становити $140/90$ мм рт.ст. Однак у хворих без надмірного навантаження ліками, молодих пацієнтів з альбумінурією та/або АГ в поєднанні з чинниками ризику атеросклерозу цільовий рівень АТ повинен становити $< 130/80$ мм рт.ст.

9. Медикаментозна терапія АГ при ЦД передбачає застосування антигіпертензивних лікарських засобів, насамперед препаратів, що мають ангіо- і нефропро-

текторні властивості, а саме препаратів із групи блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС).

10. Стратегія лікування повинна включати інгібітор РАС та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (ДГП-БКК) та/або тіазидоподібні діуретики (ТПД).

11. При АТ $< 160/100$ мм рт.ст. у хворих на ЦД лікування рекомендовано починати з одного препарату — інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА II), при АТ $> 160/100$ мм рт.ст. — з двох лікарських препаратів.

12. Необхідно забезпечити своєчасне використання комбінованої терапії у випадках, коли неможливо досягти цільових рівнів АТ при монотерапії.

13. При резистентній АГ (РАГ) до основної трикомпонентної фіксованої терапії додають лікарські антигіпертензивні засоби другого ряду (резерву).

14. Якщо рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності $> 1,8$ ммоль/л (ЦД з ураженням органів-мішеней) або $> 2,6$ ммоль/л (неускладнений ЦД), з метою первинної профілактики необхідно призначення статинів.

15. Зниження рівня глюкози та корекція дисліпопротеїнемії (ДЛП) згідно з існуючими рекомендаціями.

Бажані характеристики антигіпертензивних препаратів [24]:

1) лікування повинно базуватися на фактичних даних щодо можливостей запобігання захворюваності/смертності;

Основні положення	
<p>— Використовувати будь-які доступні препарати з якомога більшою кількістю ідеальних характеристик (табл. 8)</p> <p>— Використовувати комбінації ЛЗ, якщо терапія з фіксованими комбінаціями ліків в одній таблетці недоступна.</p> <p>— Використовувати ТД, якщо ТПД недоступні</p> <p>— При неможливості призначення ДГП-БКК як альтернативу використовувати НДГП-БКК (дилтіазем, верапаміл)</p>	
Основні положення/оптимальні шляхи	
<p>Розглянути призначення ББ на будь-якому етапі лікування, коли це є специфічним показанням для їх використання, наприклад СН, ХКС, постінфарктний період, фібриляція передсердь або жінки молодшого віку з/або плануванням вагітності</p>	

Оптимальні шляхи	
Крок 1 Подвійна комбінація низьких доз [#]	ІАПФ або БРА + ДГП-БКК ^{а, в}
Крок 2 Подвійна комбінація рекомендованих доз	ІАПФ або БРА + ДГП-БКК ^{а, в}
Крок 3 Потрійна комбінація	ІАПФ або БРА + ДГП-БКК + ТПД
Крок 4 (резистентна АГ). Потрійна комбінація + спіронолактон або інші ЛЗ*	ІАПФ або БРА + ДГП-БКК + ТПД + АМР (спіронолактон 12,5–50 мг один раз/добу) ^г

Фіксована комбінація ліків в одній таблетці (ідеально)

^а Монотерапія може бути застосована у хворих низького ризику з АГ 1-го ступеня або в осіб дуже похилого віку (≥ 80 років) та астенічних пацієнтів

⁶ ІАПФ або БРА + ТПД в постінсультний період, в осіб дуже літнього віку, включаючи початкову СН або інтолерантність до БКК

^в Розглянути призначення ІАПФ або БРА + ДГП-БКК або ДГП-БКК + ТПД у чорношкірих пацієнтів

^г З обережністю використовувати спіронолактон або інші калійзберігаючі діуретики при показниках ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² або К⁺ > 4,5 ммоль/л

* Альтернатива: амлорид, доксазозин, еплеренон, клонідин або ББ

[#] Низькі дози зазвичай стосуються половини максимально рекомендованої

Результати РКД продемонстрували, що переваги між ІАПФ та БРА не завжди однакові у різних груп пацієнтів. Вибір між двома класами блокаторів РАС залежить від особливостей пацієнтів; доступності, вартості та переносимості ЛЗ

Рисунок 2. Загальні принципи стратегії лікування артеріальної гіпертензії [24]

Примітки: АМР — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; ББ — блокатори бета-адренергічних рецепторів; БКК — блокатори кальцієвих каналів; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; ДГП-БКК — дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; ЛЗ — лікарські засоби; НДГП-БКК — недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; РАС — ренін-ангіотензинова система; РКД — рандомізовані контрольовані дослідження; СН — серцева недостатність; ТД — тіазидні діуретики; ТПД — тіазидоподібні діуретики; ХКС — хронічний коронарний синдром; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

2) використання режиму, що забезпечує цілодобовий контроль АТ (один раз на добу);

3) лікування повинно бути доступним та/або економічно вигідним порівняно з іншими препаратами;

4) добра переносимість антигіпертензивного препарату/препаратів;

5) докази переваг використання препарату серед груп населення, в яких він застосовується.

На рис. 2. наведені загальні принципи стратегії лікування АГ (ISH, 2020) [24].

Блокатори ренін-ангіотензинової системи

Інгібітори РАС в основному включають інгібітори АПФ та БРА та демонструють сприятливий ефект щодо зменшення альбуміну в сечі [47]. Інгібітори РАС з огляду на їх позитивний вплив на стан ІР та ренопротекторні властивості відносять до антигіпертензивних засобів першої лінії для хворих на цукровий діабет [48]. З огляду на вищезазначене інгібітори РАС рекомендують для лікування хворих на ЦД з мікроальбумінурією та/або протеїнурією [44]. Однак з результатів метааналізу декількох досліджень за участю хворих на ЦД з АГ випливає, що інгібітори РАС як антигіпертензивні лікарські засоби першого ряду не проявили себе з кращого боку порівняно з іншими категоріями препаратів. Зокрема, проводився аналіз ефективності інгібіторів РАС щодо ступеня зменшення серцево-судинної смерті, смертності від усіх причин, частоти порушення функції нирок і частоти серцево-судинних захворювань. Узагальнені ефекти продемонстрували менші ризики, однак статистично значущої різниці не виявлено [49]. Отримані дані відповідали результатам відповідних основних рекомендацій [44, 46].

Існує кілька клінічних настанов щодо раціонального лікування хворих на ЦД з АГ, в яких інгібітори РАС рекомендовані як антигіпертензивні препарати першої лінії [48]. Однак, з точки зору статистичного аналізу, в певних протоколах досліджень в деяких випадках спостерігаються суттєві відмінності. Зокрема, ймовірні чинники полягають у наступному [47]:

- порівняння ефективності інгібіторів РАС з блокаторами кальцієвих каналів (ББК), або з блокаторами бета-адренергічних рецепторів (ББ), або з діуретиками;
- запропоновані цільові показники АТ;
- достатня ефективність призначених препаратів;
- період спостереження за протоколом дослідження;
- критерії включення/виключення пацієнтів із порушеннями функції нирок;
- серцево-судинні події в анамнезі (позитивні/негативні).

Згідно з результатами численних досліджень, сформульоване положення, що блокатори РАС, а саме іАПФ і БРА II, є пріоритетними при лікуванні АГ у хворих на ЦД 1-го і 2-го типу, хоча в кількох попередніх дослідженнях не виявлено переваг іАПФ і БРА II над іншими антигіпертензивними препаратами щодо запобігання серцево-судинним подіям у пацієнтів із

цукровим діабетом. Препаратам цієї групи властива не тільки виражена антигіпертензивна дія, але і здатність не погіршувати, а, за даними низки авторів, поліпшувати чутливість тканин до інсуліну та гальмувати розвиток ЦД 2-го типу [42, 49–51]. Фармакологічні агенти із груп іАПФ і БРА II чинять кардіо- і ренопротекторні ефекти щодо хворих на ЦД та знижують ризик розвитку серцево-судинних подій і прогресування діабетичної хвороби нирок. При лікуванні пацієнтів із ЦД та АГ препарати груп іАПФ і БРА II загалом виявляють порівнянну антигіпертензивну, кардіо- і ренопротекторну ефективність [44, 52, 53]. Проте хворим на ЦД необхідно уникати одночасного прийому двох блокаторів РАС, зокрема й інгібітора реніну аліскірену, через підвищений ризик тяжких ниркових ускладнень, гіперкаліємії та гіпотензії [54].

У літературі триває дискусія щодо можливих переваг якогось із цих класів препаратів. Зокрема, результати ONTARGET-Trial, у якому порівнювали ефективність раміприлу і телмісартану, показали наступне [51, 55]:

- раміприл не має переваг над телмісартаном;
- телмісартан статистично значуще не поступається раміприлу за частотою серцево-судинних подій, інсульту та загальної смертності;
- спростоване припущення, що активність телмісартану щодо рецепторів активації проліферації пероксисом-γ може зробити цей препарат більш ефективним щодо запобігання або затримки розвитку цукрового діабету.

Отже, іАПФ/блокатори рецепторів ангіотензину II [55, 51]:

- не чинять негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, знижують ІР периферичних тканин;
- чинять нефропротекторну дію, що не залежить від їх антигіпертензивного ефекту;
- іАПФ з метою нефропротекції призначають хворим на ЦД 1-го і 2-го типів при виявленні мікроальбумінурії і протеїнурії навіть при нормальному значенні АТ;
- терапію іАПФ/БРА II слід проводити під контролем рівня креатиніну і K^+ плазми (особливо за наявності хронічної хвороби нирок);
- прийом іАПФ/БРА II слід скасувати через два тижні після ініціації терапії, якщо гіперкаліємія > 6 ммоль/л або креатинін плазми > 30 % від вихідних значень;
- протипоказані при двосторонньому стенозі ниркових артерій, вагітності та лактації, гіперкаліємії $> 5,5$ ммоль/л.

Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори кальцієвих каналів — препарати першої лінії, що використовуються в лікуванні хворих на ЦД із артеріальною гіпертензією. Взагалі ББК метаболічно нейтральні, мають виражені антигіпертензивні, антиоксидантні, протизапальні, антипроліферативні та антиагрегаційні властивості, суттєво поліпшують функцію ендотелію. Крім того, ДПП-ББК пролонгованої дії сприяють покращенню чутливості тканин до інсуліну. Необхідно зазначити, що ДПП-ББК третього покоління (амло-

дипін), БКК бензодіазепінового та фенілалкіламінового ряду чинять кардіо-, вазо- і ренопротекторні ефекти [51]. Отже, блокатори кальцієвих каналів [31, 43, 46]:

- усі БКК метаболічно нейтральні, суттєво не впливають на стан вуглеводного, ліпідного і пуринового обмінів і не підвищують ризик розвитку ЦД 2-го типу;
 - блокатори кальцієвих каналів чинять нефропротекторні ефекти, знижують вираженість мікроальбумінурії, сповільнюють прогресування діабетичної хвороби нирок;
 - дигідропіридинові БКК тривалої дії є препаратами вибору для лікування ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії;
 - блокатори кальцієвих каналів є препаратами першої лінії, що використовуються для лікування АГ при вагітності. Їх бажано призначати жінкам з АГ репродуктивного віку, які планують вагітність.
- Увага до комбінації іАПФ з БКК зумовлена її наступними перевагами [56]:
- ефективне зниження як САТ, так і діастолічного артеріального тиску;
 - вплив на судинну стінку (зменшення жорсткості судин);
 - вазодилатуючий ефект;
 - кардіопротекторні ефекти;
 - нейрорегуляторний вплив на механізми підвищення артеріального тиску;
 - нефропротекторні ефекти;
 - покращення метаболізму.

Тіазидні й тіазидоподібні діуретики

Тіазидні діуретики (ТД) й ТПД належать до препаратів першої лінії в лікуванні артеріальної гіпертензії. До основних показань/протипоказань використання діуретиків у лікуванні хворих на ЦД з АГ необхідно віднести наступне [31, 43, 46]:

- тіазидні діуретики в дозах 12,5–25 мг/добу не викликають гіперглікемії, ДЛП, гіпокаліємії;
- тіазидні діуретики і ТПД протипоказані хворим зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м² і пацієнтам з подагрою;
- петльові діуретики призначають пацієнтам з ЦД та АГ за наявності хронічної серцевої недостатності (ХСН), а також хворим з АГ при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²;
- вживання калійзберігаючих діуретиків можна розглянути при РАГ у схемі з використанням більше 3 антигіпертензивних препаратів, якщо ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²;
- призначення спіроноланктону і еплеренону при показниках ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² зумовлене високим ризиком погіршення функції нирок і приєднанням гіперкаліємії;
- з метою корекції АТ при ХСН у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом доцільним є використання калійзберігаючих діуретиків;
- при ЦД осмотичні діуретики не використовуються.

Блокатори бета-адренергічних рецепторів

До основних показань/протипоказань для використання ББ у лікуванні АГ у хворих на ЦД слід віднести наступне [31, 43, 46]:

- блокатори бета-адренергічних рецепторів призначають пацієнтам з ЦД і АГ, хворим на хронічний коронарний синдром (ХКС) (перенесений інфаркт міокарда, ХКС), з фібриляцією передсердь, при вагітності або її плануванні (перевага надається селективним ББ);
- неселективні ББ з метою корекції АТ не рекомендуються використовувати у пацієнтів з цукровим діабетом. Фармакологічні агенти цієї групи антигіпертензивних препаратів негативно впливають на стан ліпідного обміну, глікемічний контроль, підвищують ризик ЦД 2-го типу внаслідок посилення периферичної інсулінорезистентності;
- пацієнтам з ЦД і АГ рекомендується призначення кардіоселективних ББ (бісопролол, метопролол) і ББ з вазодилатуючими ефектами (карведилол, небіволол), що не впливають негативно на вуглеводний і ліпідний обмін, здатні підвищувати чутливість тканин до інсуліну.

Препарати четвертої лінії в лікуванні АГ Альфа-адреноблокатори

Результати дослідження ALLHAT показали, що використання блокаторів альфа-адренорецепторів (АБ) порівняно з ТД призводило до підвищення частоти розвитку серцевих та цереброваскулярних ускладнень. Таким чином, АБ (доксазозин, празозин) недоцільно застосовувати як лікарські препарати першої лінії при лікуванні артеріальної гіпертензії. Найбільш раціонально застосовувати їх в комбінованій терапії хворих на ЦД із АГ (як препарати 3-ї або 4-ї лінії), насамперед при резистентній формі АГ, а також РАГ з ожирінням. Взагалі альфа-адреноблокатори [31, 43, 46]:

- мають сприятливий метаболічний профіль дії;
- блокатори альфа-адренорецепторів слід застосовувати у складі комбінованої терапії АГ у хворих на ЦД із доброякісною гіперплазією передміхурової залози;
- блокатори альфа-адренорецепторів слід з обережністю призначати хворим на ЦД з клінічними формами автономної нейропатії, що проявляються ортостатичною гіпотензією, яку може провокувати прийом препаратів даної групи.

Резистентна АГ

Резистентна АГ — це утримання показників АТ на рівні 140/90 мм рт.ст. (незважаючи на терапевтичну стратегію, що включає модифікацію способу життя, використання діуретичних фармакологічних агентів у поєднанні з двома іншими антигіпертензивними препаратами, які належать до різних класів, у відповідних дозах) [43]. Перш ніж діагностувати РАГ, слід виключити інші захворювання/стани. В табл. 8 наведена диференціальна діагностика артеріальної гіпертензії згідно з рекомендаціями American Diabetes Association (ADA) [43].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (антагоністи альдостерону)

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) ефективні для лікування РАГ у хворих на ЦД 2-го типу при комбінації з інгібіторами РАС, БКК та діуретиками, частково тому, що АМР зменшують активність симпатичної ланки автономної нервової системи [43, 57]. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів також зменшують альбумінурію та мають додаткові переваги щодо впливу на стан серцево-су-

динної системи [58–60]. Однак АМР в поєднанні з іАПФ або БРА II можуть збільшити ризик епізодів гіперкаліємії. Профілактика гіперкаліємії полягає в обмеженні вживання продуктів, багатих калієм, втраті калію при використанні діуретиків або препаратів, що зв'язують калій [43, 58], проте необхідні довгострокові дослідження, щоб оцінити роль АМР у цих процесах.

На рис. 3 наведені сучасні рекомендації ADA щодо лікування АГ у хворих на цукровий діабет [43, 46].

Таблиця 8. Диференціальна діагностика артеріальної гіпертензії [43]

Захворювання/стани	Визначення діагнозу
Вторинна АГ*	АГ, що спричинена та/або посилюється іншими ЛЗ та/або захворюваннями
Псевдорезистентна АГ	Клінічна АГ внаслідок відсутності ефективності АГ-препаратів, технічного стану апаратів для вимірювання АТ
Маскована АГ	АТ < 140/90 мм рт.ст.; денний АТ ≥ 135 або ≥ 85 мм рт.ст.
АГ «білого халата»	АТ ≥ 140 або ≥ 90 мм рт.ст.; денний АТ < 135/85 мм рт.ст.

Примітки: * — до вторинних причин АГ належать деякі ендокринні захворювання, захворювання нирок, органічні стадії захворювань нирок і гормони, зокрема тестостерон; до препаратів, що підвищують АТ, належать нестероїдні протизапальні препарати, протинабрякові препарати та інші; АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; ЛЗ — лікарські засоби.

Рисунок 3. Рекомендації ADA (2020) щодо лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет [43, 46]

Примітки: * — іАПФ або БРА II рекомендуються для лікування АГ у пацієнтів із САКС 30–299 мг/г креатиніну та обов'язково призначаються хворим з САКС 300 мг/г креатиніну; ** — тiazидоподібний діуретик (хлорталідон та індапамід) — нетiazидні діуретики тривалої дії, показані для зменшення серцево-судинних подій; *** — дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; АГ — артеріальна гіпертензія; АМР — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; АТ — артеріальний тиск; ББ — блокатори β-адренергічних рецепторів; БКК — блокатори кальцієвих каналів; БРА II — блокатори рецепторів ангіотензину II; іАПФ — інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту; ЛЗ — лікарський засіб; САКС — співвідношення «альбумін/креатинін» у сечі.

Комбінована терапія

До переваг комбінованої антигіпертензивної терапії слід віднести [56]:

- ефективність у зниженні артеріального тиску;
- зручність у застосуванні (особливо при фіксованих комбінаціях);
- підвищення прихильності пацієнта до лікування;
- синергізм антигіпертензивних ефектів препаратів;
- можливість зниження побічних ефектів за рахунок зменшення дози одного або обох препаратів комбінації.

Хворі на ЦД 2-го типу з АГ у переважній більшості випадків потребують комбінованої антигіпертензивної терапії, оскільки контроль АТ у цих хворих є дуже складним [43, 46, 60]. Отже, якщо цільовий рівень АТ не досягається при монотерапії стандартними дозами, слід застосовувати додаткову антигіпертензивну терапію. Для осіб, у яких розглядається комбінована терапія з іАПФ, ДГП-ББК є кращим вибором порівняно з ТД/тіазидоподібними діуретиками. Зокрема, рекомендації, що свідчать на користь використання комбінованої терапії іАПФ/ББК у людей з ЦД 2-го типу, базуються на результатах дослідження ACCOMPLISH, в якому порівнювали ефективність комбінованого лікування беназеприлом/амлодипіном та терапії беназеприлом/хлорталідоном. У дослідженні взяли участь 6946 хворих на ЦД 2-го типу, 2842 з яких віднесені до групи з особливо високим ризиком внаслідок серцевої, цереброваскулярної патології або ХХН в анамнезі. Первинна комбінована кінцева точка — ІМ, інсульт, смерть внаслідок ССЗ, госпіталізація з приводу ХКС, реанімаційні заходи при зупинці серця та коронарна реваскуляризація. Встановлено, що беназеприл/амлодипін зменшували появу первинної комбінованої кінцевої точки порівняно з беназеприлом/хлорталідоном у всіх пацієнтів з ЦД 2-го типу (8,8 проти 11 %; ЧСС 0,79, 95% ДІ 0,68–0,92) та хворих, яких відносили до групи високого ризику (13,6 проти 17,3 %, ЧСС 0,77, 95% ДІ 0,64–0,93) [60].

Серед найбільш адекватних комбінацій антигіпертензивних препаратів, що мають доказову базу і можуть застосовуватися у хворих на ЦД із АГ, доцільно рекомендувати [51]:

- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту + дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів + тіазидоподібні діуретики;
- блокатори рецепторів ангіотензину II + дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів + тіазидоподібні діуретики;
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту + тіазидоподібні діуретики;
- блокатори рецепторів ангіотензину II + тіазидоподібні діуретики;
- дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів + тіазидоподібні діуретики;
- дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, лерканіпін) + блокатори β -адренергічних рецепторів (із вазодилатуючою дією).

Отже, проблема ефективності лікування і поліпшення прогнозу у хворих на ЦД із АГ залишається дуже складною. Успіх у лікуванні пацієнтів залежить від дотримання таких положень: ефективність антигіпертензивних властивостей лікарського препарату, здатність досягнути цільового рівня «офісного» АТ, показників ДМАТ, оскільки хворі на ЦД із АГ переважно належать до категорії non-dipper; досягнення і збереження високої прихильності до терапії протягом багатьох років; виражені ренопротекторні ефекти. Метою майбутніх досліджень повинно бути визначення та опрацювання конкретних завдань з причинно-наслідковим значенням для запобігання розвитку АГ та цукрового діабету.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Гонорар: не задекларовано.

Конкурентні інтереси: фінансові організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Участь авторів у підготовці статті: Сергієнко В.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Сергієнко О.О. — концепція та дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

References

1. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas, 8th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. 150 p.
2. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. *Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013.* *Circulation.* 2015 Oct 27;132(17):1667-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants.* *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
4. NICE. *Hypertension in adults: diagnosis and management.* 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng136. Accessed: 28 August 2019.
5. Lin J, Thompson TJ, Cheng YJ, et al. *Projection of the future diabetes burden in the United States through 2060.* *Popul Health Metr.* 2018 Jun 15;16(1):9. doi:10.1186/s12963-018-0166-4.
6. Muntner P, Einhorn PT, Cushman WC, et al; 2017 National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Blood Pressure Assessment in Adults in Clinical Practice and Clinic-Based Research: JACC Scientific Expert Panel.* *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jan 29;73(3):317-335. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.069.
7. Colussi G, Da Porto A, Cavarape A. *Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality.* *J Hum Hypertens.* 2020 Feb;34(2):91-93. doi:10.1038/s41371-019-0268-x.
8. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. *Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update.* *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar;43(1):103-22. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.005.

9. Savoia C, Touyz RM. Hypertension, Diabetes Mellitus, and Excess Cardiovascular Risk: Importance of Baseline Systolic Blood Pressure. *Hypertension*. 2017 Nov;70(5):882-883. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09764.
10. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2013 Dec 11;3(1):2-7. doi:10.1016/j.amsu.2013.11.002.
11. Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, et al. Effects of Coexistence Hypertension and Type II Diabetes on Heart Rate Variability and Cardiorespiratory Fitness. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jul;111(1):64-72. doi:10.5935/abc.20180105.
12. Mori H, Saito I, Eguchi E, Maruyama K, Kato T, Tanigawa T. Heart rate variability and blood pressure among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Hypertens Res*. 2014 Aug;37(8):779-84. doi:10.1038/hr.2014.73.
13. Amiya E, Watanabe M, Komuro I. The Relationship between Vascular Function and the Autonomic Nervous System. *Ann Vasc Dis*. 2014;7(2):109-19. doi:10.3400/avd.ra.14-00048.
14. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med*. 2016 May;11(5):1531-1536. doi:10.3892/etm.2016.3104.
15. Arroyo-Carmona RE, López-Serrano AL, Albarado-Ibañez A, et al. Heart Rate Variability as Early Biomarker for the Evaluation of Diabetes Mellitus Progress. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8483537. doi:10.1155/2016/8483537.
16. Jin L, Min G, Wei C, Min H, Jie Z. Exercise training on chronotropic response and exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2017 Mar;13(3):899-904. doi:10.3892/etm.2017.4084.
17. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):575-584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005.
18. Sun D, Zhou T, Heianza Y, et al. Type 2 Diabetes and Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 15;124(6):930-937. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314487.
19. Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and Diabetes Mellitus: Coprediction and Time Trajectories. *Hypertension*. 2018 Mar;71(3):422-428. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546.
20. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013 May;61(5):943-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612.
21. Khangura D, Hong J, Kurukulasuriya R, Sowers JR. Diabetes and hypertension. In: Rodriguez-Saldana J, editor. *The Diabetes Textbook*. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019. 573-585pp. doi:10.1007/978-3-030-11815-0_37.
22. Poulter NR, Castillo R, Charchar FJ, et al. Are the American Heart Association/American College of Cardiology High Blood Pressure Guidelines Fit for Global Purpose?: Thoughts From the International Society of Hypertension. *Hypertension*. 2018 Aug;72(2):260-262. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11452.
23. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; Authors/Task Force Members. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
24. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
25. Valenza G, Citi L, Garcia RG, Taylor JN, Toschi N, Barbieri R. Complexity Variability Assessment of Nonlinear Time-Varying Cardiovascular Control. *Sci Rep*. 2017 Feb 20;7:42779. doi:10.1038/srep42779.
26. Stergiou GS, O'Brien E, Myers M, et al; STRIDE BP Scientific Advisory Board. STRIDE BP international initiative for accurate blood pressure measurement: Systematic review of published validation studies of blood pressure measuring devices. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Nov;21(11):1616-1622. doi:10.1111/jch.13710.
27. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1235-1243. doi:10.1097/HJH.0000000000002341.
28. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA, authors. Recent advances in the treatment of neuropathies in type 2 diabetes mellitus patients: focus on benfotiamine (review and own data), Chapter 1. In: Berhardt LV, ed. *Advances in Medicine and Biology (Numbered series)*. New York: Nova Science Publishers; 2020. 1-80 pp.
29. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. *Front Neurosci*. 2018 Aug 27;12:591. doi:10.3389/fnins.2018.00591.
30. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086.
31. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1-144. doi:10.14341/DM221S1. (in Russian).
32. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Apr 3;346:f1325. doi:10.1136/bmj.f1325.
33. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2016 Apr;67(4):733-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853.
34. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, Galletti F, Borghi C, Ferri C. Nutrients and Nutraceuticals for the Management of High Normal Blood Pressure: An Evidence-Based Consensus Document. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019 Feb;26(1):9-25. doi:10.1007/s40292-018-0296-6.
35. Xie C, Cui L, Zhu J, Wang K, Sun N, Sun C. Coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2018 Feb;32(2):83-93. doi:10.1038/s41371-017-0007-0.
36. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*.

cet Public Health. 2017 Feb;2(2):e108-e120. doi:10.1016/S2468-2667(17)30003-8.

37. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1345-1422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8.

38. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Med*. 2018 Sep;48(9):2127-2142. doi:10.1007/s40279-018-0944-y.

39. Solano López AL. Effectiveness of the Mindfulness-Based Stress Reduction Program on Blood Pressure: A Systematic Review of Literature. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2018 Oct;15(5):344-352. doi:10.1111/wvn.12319.

40. Wang J, Xiong X. Evidence-based chinese medicine for hypertension. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:978398. doi:10.1155/2013/978398.

41. Liwa AC, Smart LR, Frumkin A, Epstein HA, Fitzgerald DW, Peck RN. Traditional herbal medicine use among hypertensive patients in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Jun;16(6):437. doi:10.1007/s11906-014-0437-9.

42. 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 Feb 10;313(6):603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574.

43. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1273-1284. doi:10.2337/dci17-0026.

44. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.

45. Mooradian AD. Diabetes and Atherogenic Dyslipidemia In: Rodriguez-Saldana J, editor. *The Diabetes Textbook*. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019. 587-596pp. doi:10.1007/978-3-030-11815-0_38.

46. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S111-S134. doi:10.2337/dc20-S010.

47. Bando H. Recommended management of hypertensive patients with diabetes for renin-angiotensin system (RAS) inhibitors. *Diab Res Open Access*. 2020 Apr 16;2(1):4-8. doi:10.36502/2020/droa.6161.

48. Haneda M, Noda M, Origasa H, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *J Diabetes Investig*. 2018 Mar 26;9(3):657-97. doi:10.1111/jdi.12810.

49. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016 Feb 11;352:i438. doi:10.1136/bmj.i438.

50. 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 Nov 26;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.

51. Serhiyenko AA, Serhiyenko VA. Diabetic cardiomyopathy: treatment. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2020;16(8):669-680. doi:10.22141/2224-0721.16.8.2020.222888. (in Ukrainian).

52. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2047-56. doi:10.1016/S0140-6736(14)62459-4.

53. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *PLoS Med*. 2016 Mar 8;13(3):e1001971. doi:10.1371/journal.pmed.1001971.

54. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204-13. doi:10.1056/NEJMoa1208799.

55. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1727-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008870.

56. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*. 2019;23(3):183-189. doi:10.5603/AH.a2019.0012.

57. Ilescu R, Lohmeier TE, Tudorancea I, Laffin L, Bakris GL. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: review and clinical perspective. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Oct 1;309(7):F583-94. doi:10.1152/ajprenal.00246.2015.

58. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al; AMETHYST-DN Investigators. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Jul 14;314(2):151-61. doi:10.1001/jama.2015.7446.

59. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2105-14. doi:10.1093/eurheartj/ehw132.

60. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Tobe SW, Gilbert RE, Jones C, Leiter LA, Prebtani APH, Woo V. Treatment of Hypertension. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S186-S189. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.011.

Отримано/Received 15.01.2021

Рецензовано/Revised 09.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

V.O. Serhiyenko, O.O. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetes mellitus and arterial hypertension

Abstract. This review article summarizes the existing literature on the current state of the problem of diabetes mellitus and arterial hypertension. According to the World Health Organization, hypertension and type 2 diabetes mellitus, after obesity, are among the leading cardiovascular risk factors that are most common among the world's population. Over the past 30 years, the prevalence of hypertension has decreased to a quarter of the world's population, but the incidence of diabetes mellitus has increased from 4.7 to 8.5 %, and the forecast for the future indicates a further dramatic increase. Improving awareness, treatment and control of these diseases is a major goal of the global health system. The prevalence of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus is up to three times higher than in patients without diabetes mellitus, and the combination of hypertension and diabetes mellitus significantly increases the likelihood of developing cardiovascular disease. The unfavorable relationship between these two conditions, accelerating the processes of atherosclerosis, can cause negative pathophysiological changes in the cardiovascular

system. Also, it is known that cardiovascular autonomic neuropathy, resulting from damage to the autonomic nerve fibers that innervate the heart and blood vessels, is a significant complication of type 2 diabetes mellitus, especially in the presence of systemic hypertension. In particular, the issues related to common pathophysiological mechanisms, main systemic and metabolic factors that may contribute to the development of diabetes mellitus and hypertension comorbidity are analyzed. Classification, features of diagnosis of arterial hypertension, assessment of the disorders of the organs mediated by arterial hypertension are presented. Issues related to the main approaches of arterial hypertension treatment in diabetes mellitus are analyzed, namely prescription of the inhibitors of the renin-angiotensin system, calcium channel blockers, thiazide, and thiazide-like diuretics, beta-adrenergic receptor antagonists, alpha-blockers, mineralocorticoid-receptor antagonists as well as the features of combined therapy and treatment of resistant arterial hypertension.

Keywords: diabetes mellitus; arterial hypertension; review