



Принципы управления риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с сахарным диабетом 2 типа в перименопаузальном периоде

Ушанова Ф. О.¹, Демидова Т. Ю.¹, Короткова Т. Н.²

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД). Установлено, что период менопаузы, связанный с увеличением возраста и изменением метаболического фона, повышает риски развития ССЗ у женщин с СД. Несмотря на предварительные ожидания, терапия гормональными препаратами, содержащими эстроген, в настоящее время не рекомендована с целью первичной профилактики ССЗ при отсутствии специфических показаний. Терапия эстрогенсодержащими препаратами может быть рекомендована в данной группе для минимизации симптомов менопаузального синдрома. При этом риск неблагоприятных событий, связанных с применением менопаузальной гормональной терапии, можно оценить с помощью расчетных методов определения сердечно-сосудистого риска и риска рака молочной железы с использованием специфических калькуляторов, особенно в группе женщин с СД 2 типа.

Основные принципы управления сердечно-сосудистыми рисками по-прежнему сосредоточены на модификации образа жизни и достижении целевых уровней таких параметров, как уровень липидов, гликемия и артериальное давление. Использование фармакологической терапии, направленной на основные факторы риска, в т.ч. некоторых сахароснижающих препаратов с плейотропным действием, может обеспечить дополнительные возможности для профилактики ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, менопауза, менопаузальный переход, кардиоваскулярный риск, перименопауза.

Для цитирования: Ушанова Ф. О., Демидова Т. Ю., Короткова Т. Н. Принципы управления риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с сахарным диабетом 2 типа в перименопаузальном периоде. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(2):19-29. doi: 10.15829/2713-0177-2023-22. EDN OJWOOW



Principles of cardiovascular risk management in perimenopausal women with type 2 diabetes

Ushanova F. O.¹, Demidova T. Yu.¹, Korotkova T. N.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia.

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with diabetes mellitus. It has been established that the period of menopause, associated with an increase in age and a change in the metabolic background, increases the risk of developing cardiovascular diseases in women with diabetes mellitus. Despite tentative expectations, a number of studies have shown conflicting evidence regarding the beneficial effects of menopausal hormone therapy on CV risk markers in diabetes mellitus. In this connection, therapy with hormonal preparations containing estrogen is currently not recommended for the prevention of cardiovascular diseases in the absence of specific indications. At the same time, estrogen therapy can be used in this group to minimize menopausal symptoms. At the same time, the risk of adverse events associated with the use of menopausal hormone therapy can be estimated using calculation methods for determining cardiovascular risk and breast cancer risk using specific calculators, especially in the group of women with type 2 diabetes.

The main principles of cardiovascular risk management continue to focus on lifestyle modification and achieving target levels of cardiovascular risk parameters such as lipid levels, glycemia, and blood pressure. The use of pharmacological therapy to address these risk factors, especially some pleiotropic antihyperglycemic drugs, may provide additional options for the prevention of cardiovascular disease.

Keywords: cardiovascular diseases, diabetes, menopause, menopausal transition, cardiovascular risk, perimenopause.

For citation: Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Korotkova T.N. Principles of cardiovascular risk management in perimenopausal women with type 2 diabetes. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(2):19-29. doi: 10.15829/2713-0177-2023-22. EDN OJWOOW

Введение

Перименопаузальный переход и постменопауза для женщин представляют собой периоды повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышение сердечно-сосудистого риска (ССР) частично объясняется увеличением возраста, самостоятельно ассоциированного с повышением артериального давления (АД) и увеличением риска развития углеводных нарушений. Помимо этого, период менопаузального перехода может характеризоваться воздействием некоторых более специфических факторов риска (ФР) [1]. Гормональные изменения, в первую очередь снижение уровня эстрогенов в период менопаузы, опосредовано приводят к перераспределению жировой ткани, метаболическим, гемодинамическим и провоспалительным изменениям, а также оказывают прямые эффекты на артериальную стенку. Известно, что уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) резко повышается за год до наступления менопаузы и сохраняется на таком уровне в течение года после последней менструации. При этом стоит отметить, что по некоторым данным гормональная терапия препаратами, содержащими эстроген, несмотря на исходные ожидания, не минимизирует риск сердечно-сосудистых событий в данной группе женщин [2, 3]. Имеющиеся на сегодняшний день противоречивые данные свидетельствуют о том, что терапия препаратами эстрогена у женщин с сахарным диабетом (СД) 2 типа может быть достаточно эффективна для облегчения симптомов менопаузы, в то время как в отношении профилактики хронических заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых, данные препараты не имеют значимых преимуществ [4].

В данном обзоре описаны основные метаболические изменения, происходящие у женщин в период менопаузального перехода, которые могут быть связаны с увеличением риска ССЗ. Представлены основные исследования, изучающие влияние менопаузальной гормональной терапии на исходы ССЗ и промежуточные маркеры атеросклеротических изменений, включая кальцификацию коронарных артерий и толщину интимы сонных артерий. Рассмотрены механизмы оценки риска, которые могут быть использованы для принятия решений относительно приёма гормональных препаратов женщинами с СД 2 типа в постменопаузе. При оценке учитывается в первую очередь влияние на риск развития рака молочной железы, а также тромбоэмболических осложнений. Резюмированы

рекомендации по целевым показателям основных параметров метаболического риска и предпочтениям в отношении конкретных сахароснижающих средств с кардиопротективными свойствами.

Менопаузальный переход и ФР ССЗ

Менопауза определяется как последняя самостоятельная менструация, устанавливается обычно ретроспективно после 12 последовательных мес. отсутствия менструаций (аменореи) [5]. Естественная менопауза характеризуется прекращением менструальных циклов вследствие самостоятельной потери фолликулярной активности яичников [5, 6].

В 2001г впервые была разработана, а затем в 2011г пересмотрена и модифицирована клиника-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW, и STRAW+10, соответственно) [7]. На протяжении нескольких лет, предшествующих менопаузе, менструальный цикл обычно становится более варибельным, уровень эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона могут еще оставаться в норме, отмечается тенденция к снижению ингибина В и антимюллерова гормона. Данный период в жизни женщины называют "менопаузальным переходом". На этом этапе на фоне нерегулярного менструального цикла могут начать проявляться вазомоторные, урогенитальные и психологические симптомы недостатка эстрогенов.

Менопаузальный переход у женщин является естественной частью биологического старения и может длиться разный период времени, а его начало в среднем приходится на возраст от 45 до 55 лет. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% доверительный интервал: 48,3-49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от региона проживания женщин, в нашей стране он колеблется от 49 до 51 года [8, 9]. Но в течение последних десятилетий появляются данные об изменении возраста естественного прекращения менструации. Так, по данным одной из работ, среди корейских женщин возраст менопаузы неуклонно увеличивался в течение последней половины столетия, что, вероятно, связано как с повышением уровня жизни, так и с увеличением продолжительности жизни в целом [10]. Из 12761 участниц, которые испытали естественную менопаузу в рамках Национального обследования здоровья и питания Кореи (KNHANES), возраст на момент последней

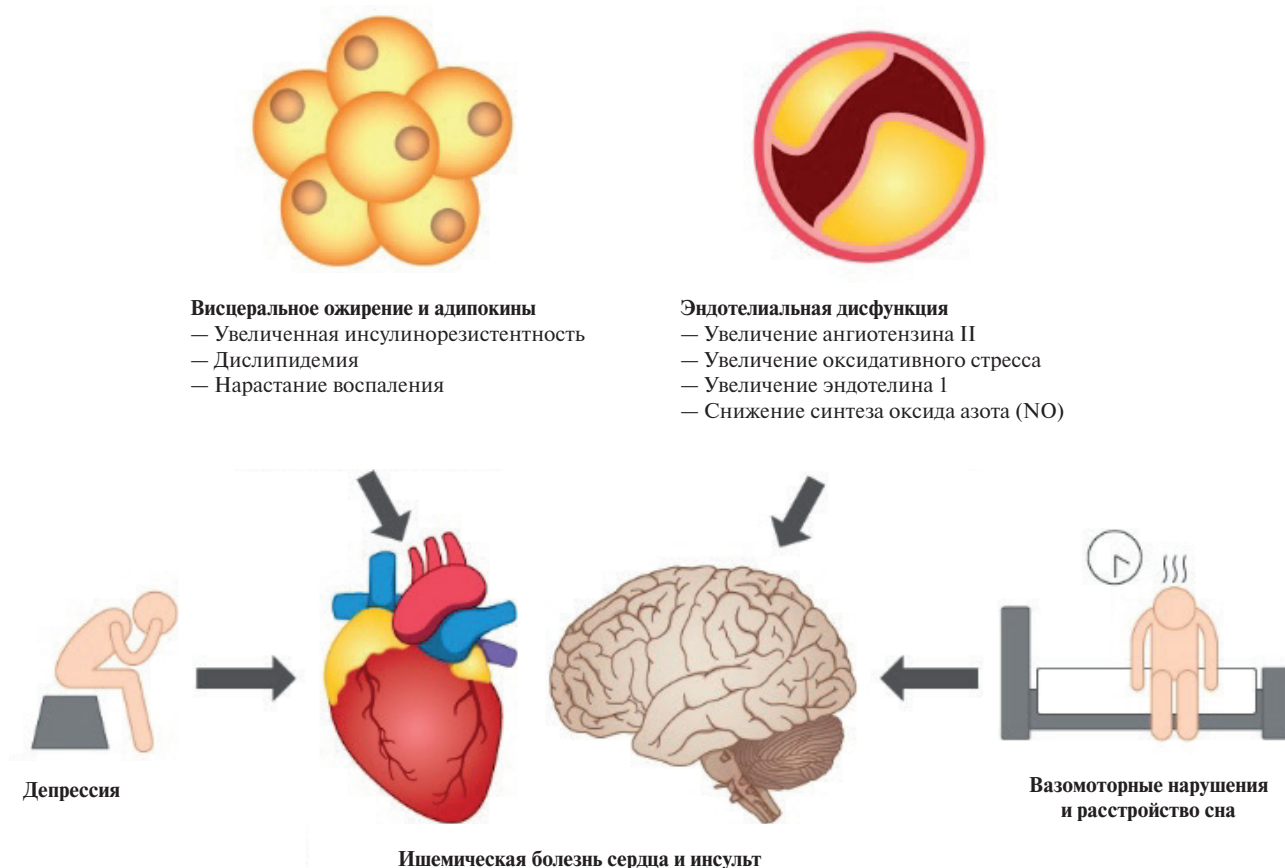


Рис. 1. Факторы, увеличивающие риск ССЗ у женщин в период менопаузы.

менструации увеличился в более "молодых" когортах женщин. Возраст последней менструации среди женщин, родившихся до 1930г, составлял 47,9 года, в то время как у женщин, родившихся в период с 1945г по 1949г, данный момент наступал в 50,5 лет.

Период менопаузального перехода и менопаузы в жизни женщин сопровождается изменениями во многих системах органов, ассоциированных с увеличением риска ССЗ (рис. 1). Отмечается, что сам менопаузальный переход не связан с увеличением веса женщин, однако наблюдается перераспределение жировой ткани в организме, сопровождающееся относительным увеличением висцерального ожирения. Висцеральное ожирение, в свою очередь, ассоциировано с неблагоприятным профилем адипокинов [11] и повышением резистентности к инсулину и дислипидемией. Изменения в профилях половых гормонов способствуют активации ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к изменению сосудистой реактивности и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, следует подчеркнуть, что часть женщин, переживающих менопаузу, испытывает повышенный риск депрессивных расстройств и нарушения сна на фоне появления вазомоторных симптомов, что может снижать приверженность к соблюдению принципов

здорового образа жизни как базовой меры профилактики ССЗ [12, 13]. В исследовании здоровья женского населения (SWAN) — лонгитюдном многоцентровом когортном исследовании состояния женщин в Соединенных Штатах, выполнялась оценка ряда ФР ССЗ, а также уровня половых стероидов и симптомов климакса у женщин в менопаузе [14]. Установлено, что уровни холестерина, ЛНП и аполипопротеина В существенно увеличивались примерно за 1 год до и в течение 1 года после окончательного прекращения менструаций. Это еще раз указывает на то, что изменения в уровне половых гормонов, в первую очередь снижение эстрогенов, негативно влияют на липидный профиль. Кроме того, в данном исследовании также подтверждена тенденция к повышению АД и нарушениям углеводного обмена, а также провоспалительного статуса с активацией различных факторов воспаления в период перименопаузы [15].

Отдельно изучались особенности рисков ССЗ у женщин с СД 2 типа в разные периоды менопаузального перехода. Так, в одном из исследований группы госпитализированных женщин с СД 2 типа продемонстрировано, что постменопаузальный период был связан с более высоким риском ССЗ по сравнению с пременопаузальным статусом, одна-

ко не установлено, был ли данный эффект связан с биологическим возрастом и тяжестью основного заболевания у женщин в постменопаузальном периоде по сравнению с группой пациенток, находящихся еще в пременопаузе [16].

Для оценки вклада различных ФР в ухудшение кардиоваскулярного риска европейская организация The Emerging Risk Factors Collaboration в своем проекте объединила данные 102 проспективных исследований, включавших пациентов из более чем 30 стран. В данной работе было установлено, что уровень глюкозы плазмы натощак $>5,6$ ммоль/л прямо связан с повышением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [17], в т.ч. у лиц без диабета. А анализ данных "Британского проспективного исследования сахарного диабета" (UKPDS) выявил повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с СД независимо от уровня АД [18] и ЛНП [19]. Согласно Американской национальной программе социального исследования, проводимой Национальным центром статистики здравоохранения США с целью оценки состояния здоровья и питания американцев (NHANES), установлено, что распространенность ИБС у пациентов с СД 2 типа в возрасте до 45 лет составляет $<5\%$ как у мужчин, так и у женщин, но после 45 летнего возраста стремительно возрастает, а соотношение распространенности ИБС среди лиц с и без СД 2 типа составляет: в группе с диабетом 29,7%, в то время как среди лиц без диабета — 9,4% [20]. Следовательно, изменения гормонального профиля в период перименопаузы усугубляют и без того повышенный риск развития атеросклеротических осложнений у женщин с СД 2 типа.

Влияние менопаузальной гормональной терапии на ССР при СД 2 типа

Взгляд на применение менопаузальной гормональной терапии женщинами в перименопаузе за последние десятилетия претерпел ряд изменений. Так, некогда широко применявшаяся для профилактики хронических заболеваний терапия эстрогенсодержащими препаратами, в настоящее время используется преимущественно для снижения выраженности вазомоторных симптомов и/или симптомов, вызванных атрофией влагалища [21]. Согласно некоторым данным, терапия эстрогенами может быть нежелательна для женщин с диагностированными ССЗ и СД, т.к. в группах применения эстрогена у женщин с нарушением толерантности к глюкозе и ангиографическими признаками ИБС наблюдались активация провоспалительного статуса и прогрессирование атеросклеротических изменений [22], а также повышение риска ИМ у женщин с СД 2 типа и ИБС. Исследование Women's Health Initiative (WHI) ("Инициатива во имя здоровья женщины") — крупное рандомизированное исследова-

ние терапии эстрогенами (с прогестинном и без него) среди женщин, средний возраст которых на момент рандомизации составлял ~ 63 лет, стало одним из основных, опровергших эффективность гормональной терапии в отношении кардиоваскулярных рисков [23]. В данном исследовании женщинам, перенесшим гистерэктомию, назначались препараты конъюгированного эстрогена ($n=5310$) с выполнением сравнительного анализа эффектов с группой приема плацебо ($n=5429$), а женщинам с интактной маткой назначались комбинированная эстроген-прогестинная терапия (конъюгированный эстроген + медроксипрогестерон) ($n=8506$) и плацебо ($n=8102$) [23]. При этом ни изолированная терапия препаратами эстрогена, ни комбинированная гормональная терапия значимо не снижали риск развития ИБС, однако у женщин повышался риск развития инсульта [23].

После публикации результатов исследования в 2001г количество назначений эстрогенсодержащих препаратов в Соединенных Штатах значимо сократилось и составляло $<10\%$ [24]. Однако в более поздних исследованиях с более длительным периодом наблюдения отмечались и положительные эффекты гормональной терапии. Так, в систематическом обзоре 2017г проведена оценка долгосрочных рисков эстрогенсодержащей терапии, в т.ч. более подробно проанализированы отсроченные данные исследования WHI [25]. Интересно, что с течением времени риск ИМ постепенно снижался, в то время как риск развития инсульта оставался повышенным спустя десятилетие после рандомизации [25]. Кроме того, существуют гипотезы, предполагающие эффективность раннего назначения менопаузальной гормональной терапии в отсрочке развития ССЗ за счет замедления, но не регрессии образования атеросклеротических бляшек [26]. Субанализ участниц исследования WHI в возрасте младше 60 лет, получавших препараты эстрогена без прогестина, продемонстрировал более позднее развитие ИБС в данной популяции пациенток [27]. Однако результаты данного субанализа не были статистически значимы для подтверждения эффективности такой терапии [27]. В свою очередь, субанализ участниц WHI младше 60 лет, которые получали комбинированную эстроген-прогестинную терапию, не выявил подобных преимуществ в отношении кардиоваскулярных рисков [27].

Ряд исследований изучали влияние применения препаратов эстрадиола или конъюгированного эстрогена непосредственно на промежуточные атеросклеротические маркеры, такие как кальцификация коронарных артерий и толщина интимы медиа сонной артерии, у женщин в раннем периоде постменопаузы [28]. Согласно данным многоцентрового рандомизированного исследования Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) лечение эстроге-

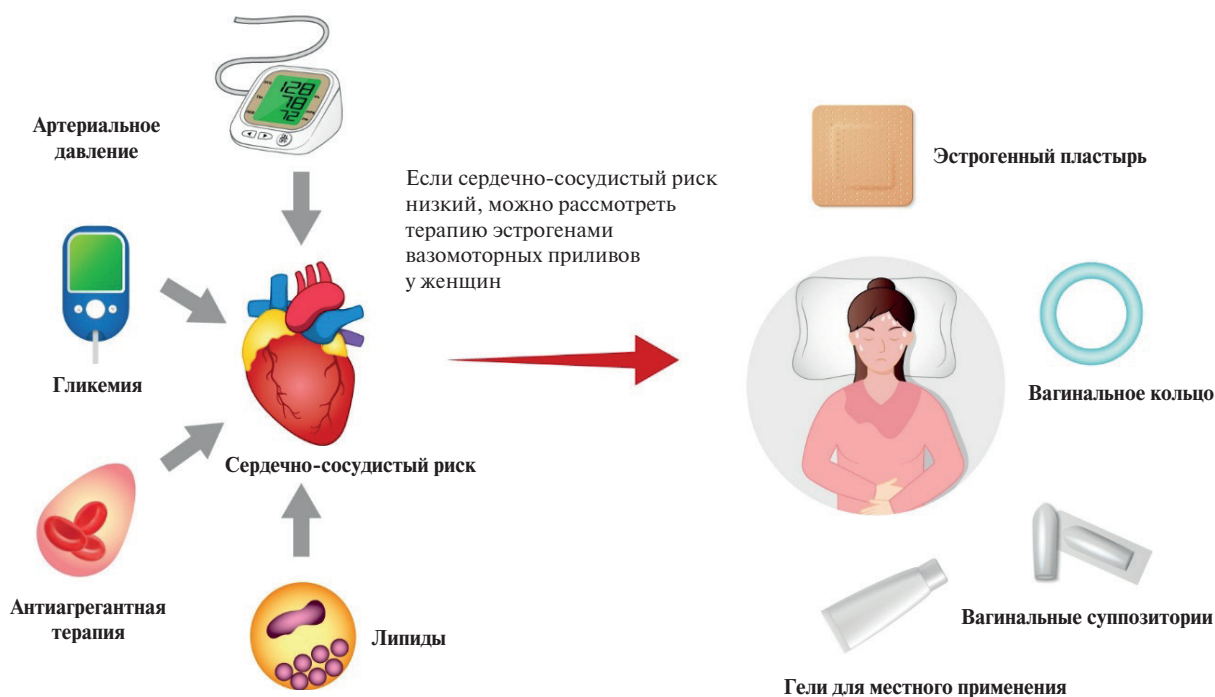


Рис. 2. Возможности назначения гормональной терапии с содержанием эстрогена у женщин с СД 2 типа и симптомами климактерического синдрома.

нами/прогестагенами, начатое в ранней постменопаузе, не сопровождалось статистически значимым изменением маркеров ССЗ [28], исследование Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol (ELITE) также не продемонстрировало какого-либо влияния приема препаратов эстрадиола на показатель кальцификации коронарных артерий [3], но при этом увеличение показателя толщины интимы медиа сонной артерии было менее выраженным в группе приема эстрадиола, однако клиническая значимость данного результата недостаточно ясна ввиду небольшого количества наблюдений [3]. В датском исследовании Schierbeck LL, et al. был продемонстрирован более низкий риск комбинированного исхода смерти, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) и ИМ [29]. Однако это исследование было подвергнуто критике за отсутствие контрольной группы с плацебо, а также за оценку исхода, который не был исходно запланирован [29].

Таким образом, применение эстрогенсодержащей терапии, по-видимому, не имеет значимых преимуществ в отношении профилактики ССЗ у женщин в менопаузе. Однако у более молодых женщин в пременопаузе и постменопаузе с выраженными симптомами климактерического синдрома менопаузальная гормональная терапия может быть обоснована и при этом не связана со значимым повышением риска ССЗ и общей смертности (рис. 2). В связи с чем препараты эстрогена, особенно трансдермальные формы, могут быть назначены для минимизации вазомоторных климактерических симптомов и проявлений атрофии слизистой влагалища.

Причем стоит отметить, что женщины с СД 2 типа могут быть более подвержены развитию данных симптомов, поскольку часто характеризуются наличием ожирения или избыточной массы тела [30].

Определение риска ССЗ и рака молочной железы

Известно, что женщины с СД 2 типа при наличии в анамнезе ССЗ, тромбоэмболических осложнений, острых заболеваний печени или чувствительных к эстрогену злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, подвержены более высокому риску нежелательных явлений менопаузальной гормональной терапии. В связи с этим при наличии вышеуказанных состояний могут быть рекомендованы альтернативные методы минимизации вазомоторных проявлений [4]. К таким альтернативным подходам можно отнести изменение образа жизни, в некоторых случаях применение противосудорожных средств (габапентин), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или норадреналина и др. [4].

В отношении женщин с СД 2 типа, не имеющих вышеуказанных противопоказаний к терапии эстрогенами, в качестве руководства для принятия решений могут быть использованы расчетные методы определения рисков. Некоторые калькуляторы и инструменты для расчета риска ССЗ были получены на основании длительного наблюдения больших когорт пациентов, как, например, корейская модель прогнозирования риска (KRPM), которая была разработана the Korean Heart Study population [31]. Есть также доступные бесплатные онлайн-калькуляторы

рисков, такие как калькулятор UKPDS (Британское проспективное исследование сахарного диабета) [32]; калькулятор рисков the Pooled Cohort Equations [33] и калькулятор прогноза атеросклеротических ССЗ в Китае (China-PAR) [34]. Особенности данных онлайн-калькуляторов является то, что калькулятор UKPDS, например, основан преимущественно на большом количестве пациентов с СД 2 типа [32]; данные для калькулятора рисков the Pooled Cohort Equations были объединены из нескольких когорт пациентов [33]; калькулятор China-PAR был ориентирован на популяцию Восточной Азии [34]; а калькулятор KRPM был разработан на основании данных корейской популяции пациентов [35]. Недостатком общепринятых международных шкал определения риска ССЗ, применяющихся на сегодняшний день, является ограниченная возможность экстраполяции полученных результатов на конкретную популяцию женщин в перименопаузе. Но несмотря на специфичность и некоторые разногласия в определении общих ФР, выявление женщин со средним и высоким риском довольно успешно согласуется при использовании всех калькуляторов. Соответственно, женщинам с высоким расчетным риском развития ССЗ нежелательно назначение эстрогенсодержащей гормональной терапии. Зачастую, высокий риск ССЗ имеют женщины старше 60 лет, страдающие СД 2 типа, с давностью прекращения менструаций >10 лет [36].

Для расчета вероятности развития рака молочной железы также доступны специфические инструменты оценки риска, учитывающие репродуктивный анамнез и наследственную отягощенность по злокачественным новообразованиям. Соответственно, при повышенном риске развития рака молочной железы ввиду неблагоприятного семейного или репродуктивного анамнеза, назначение менопаузальной гормональной терапии не рекомендовано. Преимущества и недостатки таких моделей оценки риска были проанализированы корейскими исследователями в 2020г [37]. Практически все расчетные методы учитывают возраст женщины, семейный анамнез рака молочной железы, возраст менархе и менопаузы, количество беременностей и аборт, грудное вскармливание, данные биопсии молочной железы и гистологических результатов в анамнезе, использование оральных контрацептивов и уровень физической активности. Наиболее широко проверенная модель прогнозирования рака молочной железы была первоначально разработана Gail MH, et al. еще в 80-х гг прошлого столетия, а ее модифицированная более современная версия — калькулятор оценки риска рака молочной железы (BRCAT) — доступна в режиме онлайн [38]. Однако точность расчетов по некоторым данным была ограниченной, в отчетах проводилась оценка площади под кривой (AUC), так значение AUC 0,5 означало неэффектив-

ность в прогнозировании риска развития рака молочной железы, в то время как AUC >0,7 может подразумевать достоверную значимость в прогнозировании риска. Следует отметить, что модификации этой модели, основанные на исследованиях женского населения Кореи [39, 40], также имели субоптимальный AUC [39], что свидетельствует о том, что информативность этих моделей для прогнозирования рака молочной железы в целом ограничена. Таким образом, женщины, которым планируется назначение менопаузальной гормональной терапии, должны быть все же подвергнуты маммографии и традиционному динамическому наблюдению.

Таким образом, если при использовании калькуляторов риска у женщин с СД 2 типа рассчитан низкий риск ССЗ или злокачественных заболеваний молочной железы, при наличии симптомов климактерического синдрома, менопаузальная гормональная терапия может быть назначена. Однако следует помнить, что пероральные формы эстрадиола могут оказывать негативное воздействие на провоспалительный статус и процессы коагуляции, повышая риск тромбозомболических осложнений, в связи с чем женщинам с СД, как правило, рекомендованы трансдермальные формы эстрогенов в минимальных дозах в комбинации с прогестинами (при интактной матке) с целью снижения вероятности развития гиперпластических процессов.

Модификация образа жизни в управлении сердечно-сосудистыми ФР при СД 2 типа в перименопаузальном периоде

Соблюдение принципов здорового образа жизни остается фундаментальной основой управления СД 2 типа и ССР у мужчин и женщин. Наиболее значимые общие рекомендации по модификации образа жизни представлены в таблице 1. Курение для женщин с СД кратно повышает риск развития ИБС, в то время как отказ от курения этот показатель явно снижает [41, 42]. Ограничение употребления соли (<2,300 и 1,500 мг/сут. у лиц с артериальной гипертензией (АГ)), увеличение потребления фруктов и овощей, ограничение употребления алкоголя также ассоциировано со снижением риска ССЗ [43]. Кроме того, отмечается протективное влияние высокой физической активности на развитие ССЗ, общую смертность и смертность от ССЗ у лиц с СД [44]. В работе "The Action for Health in Diabetes" (его также называют "Look AHEAD") проводилась оценка влияния интенсивного вмешательства в образ жизни у мужчин и женщин с СД на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Если снижение веса не достигало целевого результата в течение 6 мес., дополнительно применялся орлистат или усиливались интенсивные стратегии снижения веса. Для достижения цели по снижению веса применялось расширение фи-

Таблица 1

Основные рекомендации по модификации образа жизни,
направленные на снижение риска ССЗ, у пациентов с СД 2 типа

Модификация образа жизни	Дополнительные примечания
Отказ от курения	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Снижение веса	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Физическая активность не менее 30 мин в день	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Ограничение употребления соли <2,300 мг/сут.	<1,500 мг/сут. при АГ
Употребление нескольких порций овощей и фруктов в день	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Употребление алкоголя ≤1 порции в день	Ограниченные данные рандомизированных исследований
Гликемия: HbA _{1c} <7%, более низкие целевые показатели при отсутствии микрососудистых осложнений Рекомендованы иНГЛТ-2 или аргПП-1 для женщин с ССЗ	Более высокий целевой уровень HbA _{1c} при ограниченной продолжительности жизни или осложнений терапии
Артериальное давление: АД <140/90 мм рт.ст., более низкие целевые значения САД и ДАД при удовлетворительной переносимости Рекомендованы иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Более высокое целевое АД при ограниченной продолжительности жизни или осложнений терапии Противопоказано при беременности
Липидный профиль: Рекомендовано применение статинов для женщин с ССЗ	Не рекомендовано/или невысокие дозы статинов при низком риске ССЗ Противопоказаны при беременности
Антитромбоцитарная терапия: Рекомендован прием аспирина для женщин с ССЗ	Не рекомендован при низком риске ССЗ Применение клопидогрела при аллергии на аспирин

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, аргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

зической активности и соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров <30% от суточного калоража. Однако в группе интенсивного быстрого снижения веса, несмотря на принятые меры, не наблюдалось снижения заболеваемости и смертности от ССЗ. Что, вероятно, объясняется сложностями в поддержании в течение длительного времени значимой потери веса. А отмечавшаяся постепенная потеря веса в контрольной группе, напротив, была связана с удовлетворительным контролем ФР и низким риском развития ССЗ.

Таким образом, преимущества соблюдения основных принципов здорового образа жизни не вызывают сомнений, однако часть пациентов все же имеет сложности в достижении и поддержании таких мер, особенно в долгосрочной перспективе [45]. В связи с чем модификация образа жизни остается основой снижения всех метаболических рисков, в т.ч. у женщин с СД 2 типа, находящихся в менопаузе, но в то же время для достижения лучшего эффекта зачастую необходима дополнительная медикаментозная протекция, направленная на коррекцию основных ФР.

Антиагрегантная и гиполипидемическая терапия

Согласно большинству действующих международных рекомендаций, всем пациентам с СД с установленными ССЗ рекомендуется антиагрегантная терапия с применением препаратов аспирина [46]. Данная рекомендация актуальна и для женщин в пе-

рименопаузе, т.к. ряд упомянутых ранее исследований подтвердил значимый вклад СД 2 типа у женщин в менопаузе в повышение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентками без углеводных нарушений [20]. В то же время для данной группы женщин достаточно высоким может оказаться риск желудочно-кишечных кровотечений. В связи с этим при использовании калькуляторов расчета риска ССЗ, упомянутых в предыдущем разделе, можно оценить насколько вероятность развития ССЗ превышает риск развития желудочно-кишечного кровотечения. В целом считается, что для женщин в возрасте до 50 лет риск ССЗ возможно более низкий по сравнению с риском развития желудочно-кишечного кровотечения, обусловленного приемом аспирина, в связи с чем есть предположение, что польза аспирина в профилактике ССЗ для женщин может быть менее значима, чем для мужчин [47]. Но пациенткам с СД 2 типа старше 50 лет, как минимум, одним дополнительным основным ФР (семейный анамнез ранних атеросклеротических ССЗ, АГ, дислипидемия, курение, хронические заболевания почек/альбинурия), и у которых нет повышенного риска кровотечений (например, старческий возраст, анемия, почечные заболевания), напротив, прием аспирина может быть настоятельно рекомендован. Таким образом, антиагрегантная терапия аспирином с целью первичной профилактики ССЗ может применяться с учетом соотношения

пользы/риска, принимая во внимание как вероятность улучшения сердечно-сосудистых прогнозов, так и увеличение риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [46].

Что касается нарушений липидного обмена, высоко распространенных у пациентов уже среднего возраста с СД 2 типа, основным фармакологическим инструментом коррекции остается терапия статинами. Не вызывает сомнений необходимость приема статинов женщинами с СД и известными ССЗ. Более того, т.к. статины помимо регулирования уровня липидов продемонстрировали преимущества и в профилактике ССЗ, вполне оправдана целесообразность их применения для всех пациенток с СД 2 типа, независимо от дополнительных факторов ССР. Но в том случае, если у женщин молодого возраста показатель риска ССЗ составляет <5% по расчетам вышеупомянутых калькуляторов, и при этом проводится интенсивный контроль основных ФР, в т.ч. путем изменения образа жизни, контроля гликемии и АД, статины потенциально могут не назначаться. Однако в таких группах необходим тщательный динамический мониторинг состояния женщин [46].

Контроль гликемии

Для большинства пациентов с СД целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляет <7%, более жесткие целевые диапазоны могут быть рекомендованы для некоторых категорий пациентов, в т.ч. беременных женщин и молодых пациентов безотягощенного сердечно-сосудистого анамнеза. При этом известные крупные рандомизированные исследования не продемонстрировали значимых преимуществ более интенсивного контроля гликемии в отношении макрососудистых осложнений СД [48]. В метаанализе 2013г, включавшем 18717 участников группы интенсивного контроля гликемии и 16195 участников группы традиционного контроля гликемии, подчеркивается снижение риска развития микрососудистых осложнений во второй группе, в то время как показатели ССЗ или смертности значительно не отличались в группах. Таким образом, интенсивный контроль гликемии с достижением HbA_{1c} <7% может быть обоснован в рамках профилактики развития или прогрессирования микрососудистых диабетических осложнений [46]. А в отношении воздействия на ССР более важным является не столько интенсивность терапии, сколько использование препаратов, в т.ч. сахароснижающих, с кардиопротективными свойствами. В данном случае, основное внимание уделяется препаратам классов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), продемонстрировавших наиболее значимые возможности кардиопротекции у пациентов с СД, особенно имеющих ССЗ или значимые ФР их развития в анамнезе [49, 50].

Одним из значимых классов сахароснижающих препаратов, обладающих плеiotропными эффектами, является класс иНГЛТ-2, который продемонстрировал преимущества в отношении как ССЗ, так и хронической болезни почек. Серьезным основанием для предпочтений в отношении препаратов данной группы у лиц с СД 2 типа и высоким ССР стали результаты ряда крупных исследований, таких как EMPA-REG OUTCOME (эмплаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин), DECLARE TIMI-58 (дапаглифлозин), CREDENCE (канаглифлозин) и VERTIS (эртуглифлозин) [51–54]. Было установлено, что часть препаратов класса иНГЛТ-2 уменьшают риск MACE (нефатального ИМ, нефатального инсульта, смерти от ССЗ), а также отмечался класс-эффект в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу СН и прогрессирования хронической болезни почек. Причем по данным EMPA-REG OUTCOME отмечалось резкое и достаточно быстрое снижение сердечно-сосудистой смертности (на 38%) и частоты госпитализаций по поводу хронической СН (на 35%), в то время как на риск острых сосудистых событий значимого влияния не отмечено.

А в исследовании DECLARE TIMI-58 было продемонстрировано преимущество раннего назначения дапаглифлозина с целью замедления прогрессирования и развития диабетической нефропатии, снижения риска СН, ССЗ и смертности пациентов с СД 2 типа, независимо от наличия ССЗ в анамнезе, а также имеющих множественные факторы ССР. На основании результатов данного исследования были обновлены подходы к применению иНГЛТ-2 у пациентов с СД и хронической СН в европейских и американских рекомендациях по ведению данных пациентов. Улучшение течения хронической СН при применении иНГЛТ-2 связывают преимущественно с гемодинамическими эффектами, такими как уменьшение пред- и постнагрузки на фоне снижения АД и объема циркулирующей жидкости, обусловленного увеличением натрийуреза [55].

Второй предпочтительной группой сахароснижающих препаратов, обладающих установленными кардиоваскулярными протективными возможностями, стал класс арГПП-1. В крупном проспективном исследовании LEADER >9 тыс. пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском в течение ~4 лет получали инъекции лираглутида или плацебо. Было установлено, что применение лираглутида сопровождалось значимым снижением сердечно-сосудистой и общей летальности на 13%, в особенности эффект был выражен у людей с установленными ССЗ на момент начала терапии [56]. Другой препарат данной группы — семаглутид, в исследовании SUSTAIN-6 продемонстрировал еще более выраженные кардиоваскулярные преимущества, т.к. показатель сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта

и инсульта снизился на 26% по сравнению с плацебо [57]. Причем следует отметить, что согласно результатам исследований, влияние на непосредственные факторы ССР, такие как АД, частота сердечных сокращений, масса тела, было не столь значимым, что стало предпосылкой к поиску возможных дополнительных механизмов снижения ССЗ и смертности. Обсуждается возможность прямого кардио- и ангиопротективного действия данных препаратов.

АД

Оптимальные целевые показатели АД для людей с СД могут варьироваться в зависимости от сопутствующей патологии и ССР, но в большинстве случаев соответствует уровню $<140/90$ мм рт.ст., связанному со снижением риска ССЗ, а также смертности. Интересно отметить, что по данным одного из метаанализов, включавшего 49 исследований с 73738 участников с СД, пониженное АД оказалось также ассоциировано с более высоким риском ССЗ [58]. Все же в другом метаанализе подтверждают связь интенсивного контроля АД с достижением значений систолического АД <130 мм рт.ст. с более низким риском ССЗ [59]. Причем основное преимущество достижения строгих целевых значений АД связано со снижением риска развития инсультов, нежели ССЗ в целом или смертности. Обычно женщины в перименопаузе и в ранней постменопаузе моложе общей популяции населения, страдающего СД и АГ, в связи с чем данная категория пациентов в большинстве своем лучше переносит и успешней достигает целевых значений АД <130 мм рт.ст., по сравнению с многими другими пациентами более старшего возраста ввиду более высокого пульсового давления и повышенной вероятности непереносимости или нежелательных эффектов при применении антигипертензивной терапии у них.

Патофизиология АГ при СД характеризуется более выраженной неадекватной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительным стрессом, вызванным усиленной продукцией активных форм кислорода (ROS), повышением провоспалительного статуса, дефектом процессов вазодилатации, избыточной активностью симпатической нервной системы и нарушением экскреции натрия [60, 61].

В связи с чем в контроле АГ предпочтение должно отдаваться препаратам, воздействующим на активность локальной ренин-ангиотензиновой системы, таким как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), обладающим не только патогенетическим, но и протективным действием в отношении сердечно-сосудистой системы, а также почек. Кроме того, обсуждается потенциальная возможность данных препаратов воздействовать на инсулинорезистентность, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную функцию [62, 63]. Так,

эффекты иАПФ рамиприла на сердечно-сосудистые осложнения оценивались в исследовании HOPE, в рамках которого пациенты наблюдались в течение 4,5 лет. В группе применения рамиприла снижался риск ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25% [64]. А при субанализе результатов исследования MICRO-HOPE в подгруппе пациентов с СД также отмечен аналогичный положительный эффект иАПФ на показатели сердечно-сосудистой и общей смертности [65]. В другом исследовании LIFE, включавшем пациентов с СД 2 типа ($n=1195$), и сравнивающим влияние лозартана и β -блокатора атенолола, показано выраженное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, принимавших лозартан, хотя АД снижалось в обеих группах сопоставимо [66]. В качестве дополнительной терапии также могут быть рекомендованы блокаторы кальциевых каналов или диуретики [65, 67].

Заключение

Таким образом, менопаузальный переход для женщин с СД 2 типа это не только период повышенной вероятности развития вазомоторных симптомов, признаков атрофии влагалища и других проявлений климактерического синдрома, ухудшающих качество жизни, но также и период резкого повышения риска развития и прогрессирования атеросклеротических осложнений. Краеугольным камнем в снижении кардиоваскулярных рисков и клинических проявлений атеросклероза остается модификация образа жизни, в первую очередь направленная на коррекцию веса. Менопаузальная гормональная терапия может быть назначена в данной группе женщин с учетом риска ССЗ и рака молочной железы, в т.ч. рассчитанных с использованием предлагаемых онлайн-калькуляторов оценки риска. Кроме того, большое значение имеет персонализированное определение целевых показателей гликемического контроля и АД. При назначении сахароснижающей терапии приоритет отдавать препаратам с доказанными кардиопротективными возможностями, к которым относятся такие инновационные классы, как иНГЛТ-2 и арГПП-1. А в контроле АГ в отношении снижения риска кардиоваскулярных событий у пациентов с СД преимущество отдается препаратам группы иАПФ и БРА. Для женщин, длительно находящихся в менопаузе, с низкой ожидаемой продолжительностью жизни или тяжелыми сопутствующими заболеваниями могут быть рекомендованы менее интенсивные меры достижения оптимальных показателей основных параметров контроля. В отношении решения вопроса о целесообразности назначения антиагрегантной и гиплипидемической профилактической терапии также стоит учитывать пользу и риски применения данных препаратов и подходить индивидуально к каждому конкретному клиническому случаю.

Литература/References

- Matthews KA, Gibson CJ, El Khoudary SR, Thurston RC. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: Study of Women's Health Across the Nation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(3):191-200. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.042.
- Manson JE. The Kronos Early Estrogen Prevention Study by Charlotte Barker. *Womens Health (Lond)*. 2013;9(1):9-11. doi:10.2217/whe.12.69.
- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1221-31. doi:10.1056/NEJMoa1505241.
- de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-5. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.001.
- Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*. 2015;4:65. doi:10.1186/s40064-015-0808-y.
- Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, et al. The North American Menopause Society: From abstract to publication. *Menopause*. 2008;15(5):996-1001. doi:10.1097/gme.0b013e318166f026.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159-68. doi:10.1210/jc.2011-3362.
- Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542-62. doi:10.1093/ije/dyu094.
- Yureneva SV, Ermakova EI, Pavlovich SV, et al. Management of women with menopausal disorders. Training manual. M.: GEOTAR-Media. 2016;23-6. (In Russ.) Юрeнeвa C. B., Ермакова Е. И., Павлович С. В. и др. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами. Учебное пособие. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2016;23-6.
- Park CY, Lim JY, Park HY. Age at natural menopause in Koreans: secular trends and influences thereon. *Menopause*. 2018;25(4):423-9. doi:10.1097/GME.0000000000001019.
- Hong SC, Yoo SW, Cho GJ, et al. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14(5):835-40. doi:10.1097/GME.0b013e31802cddca.
- Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. 2011;41(9):1879-88. doi:10.1017/S003329171100016X.
- Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38:489-501. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.006.
- Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2366-73. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.009.
- Kim C, Harlow SD, Zheng H, et al. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. *Womens Midlife Health*. 2017;3:9. doi:10.1186/s40695-017-0028-4.
- Zhou H, Zhang C, Ni J, Han X. Prevalence of cardiovascular risk factors in non-menopausal and postmenopausal inpatients with type 2 diabetes mellitus in China. *BMC Endocr Disord*. 2019;19:98. doi:10.1186/s12902-019-0427-7.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-9. doi:10.1136/bmj.321.7258.412.
- Turner RC, Millins H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-8. doi:10.1136/bmj.316.7134.823.
- Barrett-Connor E, Wingard D, Wong N, Goldberg R. Heart Disease and Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, et al. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. CHAPTER 18.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53. doi:10.1097/GME.0000000000000921.
- Howard BV, Hsia J, Ouyang P, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation*. 2004;110(2):201-6. doi:10.1161/01.CIR.0000134955.93951.D5.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33. doi:10.1001/jama.288.3.321.
- Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. *Obstet Gynecol*. 2012;120:595-603. doi:10.1097/AOG.0b013e318265df42.
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5.
- Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med*. 2003;348:645-50. doi:10.1056/NEJMsb022365.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310:1353-68. doi:10.1001/jama.2013.278040.
- Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:249-60. doi:10.7326/M14-0353.
- Schierbeck LL, Rejmark L, Tofte CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi:10.1136/bmj.e6409.
- Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2872-80. doi:10.1210/jc.2012-1422.
- Jung KJ, Jang Y, Oh DJ, et al. The ACC/AHA 2013 pooled cohort equations compared to a Korean Risk Prediction Model for atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2015;242:367-75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.033.
- Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1292-3. doi:10.2337/dc06-1358.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
- Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR project (Prediction for ASCVD Risk in China). *Circulation*. 2016;134:1430-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367.
- Bae JH, Moon MK, Oh S. Validation of risk prediction models for atherosclerotic cardiovascular disease in a prospective Korean community-based cohort. *Diabetes Metab J*. 2020;44:458-69. doi:10.4093/dmj.2019.0061.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77. doi:10.1001/jama.297.13.1465.
- Kim DY, Park HL. Breast cancer risk prediction in Korean women: review and perspectives on personalized breast cancer screening. *J Breast Cancer*. 2020;23:331-42. doi:10.4048/jbc.2020.23.e40.
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1879-86. doi:10.1093/jnci/81.24.1879.
- Min JW, Chang MC, Lee HK, et al. Validation of risk assessment models for predicting the incidence of breast cancer in Korean women. *J Breast Cancer*. 2014;17:226-35. doi:10.4048/jbc.2014.17.3.226.
- Park B, Ma SH, Shin A, et al. Korean risk assessment model for breast cancer risk prediction. *PLoS One*. 2013;8:e76736. doi:10.1371/journal.pone.0076736.
- Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2002;162:273-9. doi:10.1001/archinte.162.3.273.
- Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA*. 2013;309:1014-21. doi:10.1001/jama.2013.1644.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101.
- Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, et al. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):799-805. doi:10.2337/diacare.28.4.799.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111-S134. doi:10.2337/dc20-S010.
- Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2017;34:316-27. doi:10.1111/dme.13133.

48. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD008143. doi:10.1002/14651858.CD008143.pub3.
49. Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR, et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1121-4. doi:10.2337/dci18-0018.
50. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2022-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
51. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
52. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes. Metab*. 2017;19(7):926-35. doi:10.1111/dom.12924.
53. Shahady E, Leahy JL. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor protection against adverse cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Clinical Diabetes*. 2019;37(3):211-20. doi:10.2337/cd18-0064.
54. Shestakova MV. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes Mellitus*. 2020;22(6):592-601. doi:10.14341/DM10289.
55. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(2):90-100. doi:10.1177/1479164114559852.
56. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
57. Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
58. 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. doi:10.1136/bmj.i717.
59. 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;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
60. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med*. 2011;1(1):5-12. doi:10.1159/000322822.
61. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013;61(5):943-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612.
62. Lastra G, Whaley-Connell A, Manrique C, et al. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG(mRen2)27 rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(1):E110-6. doi:10.1152/ajpendo.00258.2007.
63. Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Erazo K, et al. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):1-6. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03498.x.
64. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
65. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9. Erratum in: *Lancet*. 2000;356(9232):860.
66. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004-10. doi:10.1016/S0140-6736(02)08090-X.
67. 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(6):603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, АUC — площадь под кривой, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Ушанова Ф. О.* — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5512-6899, Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Короткова Т. Н. — зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, ORCID: 0000-0002-3684-9992.

Рукопись получена 02.02.2023 Рецензия получена 29.03.2023

Принята к публикации 10.04.2023

Relationships and Activities: none.

Ushanova F. O.* ORCID: 0000-0001-5512-6899, Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Korotkova T. N. ORCID: 0000-0002-3684-9992.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
fati_2526@mail.ru

Received: 02.02.2023 Revision Received: 29.03.2023 Accepted: 10.04.2023