

Филатова А. Ю., Шлевкова Г. В., Потехина А. В., Осокина А. К., Ноева Е. А., Щинова А. М., Кузнецова Т. В., Масенко В. П., Арефьева Т. И., Меркулов Е. В., Самко А. Н., Проваторов С. И. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В КРОВИ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА СТЕНТА

Цель	Проанализировать взаимосвязи между содержанием высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови в динамике и развитием рестеноза через 12 мес после планового коронарного стентирования (КС).
Материал и методы	Ключевая роль в процессе атерогенеза, пролиферации неоинтимы и рестеноза принадлежит воспалению. В исследование был включен 91 пациент (медиана возраста 60 [56; 66] лет) со стабильной стенокардией напряжения с выполненным плановым КС с использованием стентов II поколения. Контрольная коронарография через 12 мес была проведена 60 больным. Содержание вч-СРБ оценивалось непосредственно перед КС, через 1, 3, 6 и 12 мес после КС. У 8 пациентов наблюдался рестеноз стентированного сегмента (50% или большей выраженности сужение стентированного сегмента либо участка сосуда, на протяжении 5 миллиметров проксимально или дистально прилегающего к стентированному сегменту).
Результаты	По данным ROC-анализа, наибольшей прогностической значимостью в отношении рестеноза обладало увеличение концентрации вч-СРБ $\geq 0,9$ мг/л ($\geq 25\%$) через 1 мес после КС (площадь под ROC-кривой 0,89 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,79 до 0,99), чувствительность 87,5%, специфичность 82,8%; $p=0,0005$), которому уступало абсолютное значение концентрации вч-СРБ $> 3,0$ мг/л (площадь под ROC-кривой 0,82 при 95% ДИ от 0,68 до 0,96; $p=0,0007$).
Заключение	Увеличение концентрации вч-СРБ $\geq 0,9$ мг/л ($\geq 25\%$) через 1 мес после КС ассоциируется с рестенозом стентированного сегмента коронарной артерии.
Ключевые слова	Атеросклероз; воспаление; коронарное стентирование; высокочувствительный С-реактивный белок
Для цитирования	Filatova A.Yu., Shlevkova G.V., Potekhina A.V., Osokina A.K., Noeva E.A., Shchinova A.M. et al. The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein blood level after coronary stenting for the development of stent restenosis. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):64–71. [Russian: Филатова А.Ю., Шлевкова Г.В., Потехина А.В., Осокина А.К., Ноева Е.А., Щинова А.М. и др. Прогностическая значимость динамики содержания высокочувствительного С-реактивного белка в крови после планового коронарного стентирования в отношении развития рестеноза стента. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):64–71]
Автор для переписки	Филатова Анастасия Юрьевна. E-mail: AYFilatova@cardio.ru

В настоящее время главная роль в структуре сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Морфологическую основу ИБС составляет атеросклероз, который в настоящее время рассматривают как хроническое неспецифическое воспаление сосудистой стенки, а традиционные факторы риска (ФР), главным образом, нарушение липидного обмена, стимулируют этот процесс [2, 3]. Воспалительная теория атерогенеза считается доминирующей на протяжении трех десятилетий на основании обширной базы доказательств важнейшей роли воспалительного и аутоиммунного компонентов в инициации и прогрессировании атеросклероза [4, 5].

Стентирование коронарных артерий (КА) является широко применяемым методом лечения больных со стабильной стенокардией напряжения. Однако, несмотря

на совершенствование конструкции стентов, остается актуальным вопрос краткосрочных и долгосрочных исходов после вмешательства. Рестеноз стентированного сегмента сосуда продолжает оставаться важной клинической проблемой как причина рецидива симптомов стенокардии и необходимости повторного вмешательства и реваскуляризации [6]. В настоящее время активно изучаются различные предикторы повторного стеноза [7, 8], а также показана роль воспалительного статуса в развитии неблагоприятных клинических исходов после коронарного стентирования (КС) [9–14]. Так, у пациентов с зарегистрированным рестенозом, по данным контрольной коронарографии (КГ), через 12 мес после КС отмечались более высокая частота развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), более высокие уровни мочевой кислоты, холестерина липопро-

теинов низкой плотности (ХС ЛНП) и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в крови, а также большая длина целевого поражения и длина имплантированного стента по сравнению с пациентами без рестеноза; при этом наличие СД, концентрация мочевой кислоты, ХС ЛНП и вч-СРБ крови являлись независимыми предикторами рестеноза [15].

Одним из наиболее универсальных маркеров воспаления при ИБС служит СРБ, который является представителем семейства белков острофазового ответа. Наличие СРБ можно обнаружить как в участках начального повреждения сосуда, так и в сформировавшейся атеросклеротической бляшке (АСБ) [16]. За счет наличия опсонизирующих свойств СРБ способствует усиленному накоплению моноцитов в АСБ и индукции дисфункции эндотелия путем ингибирования высвобождения оксида азота [17]. Кроме того, СРБ взаимодействует с большим количеством белков, включая окисленные ЛНП и лектиноподобные рецепторы 1-го типа к ним [18], скавенджер-рецепторы типа А [19], увеличивает экспрессию ингибитора активатора плазминогена и других молекул адгезии [17], стимулирует синтез макрофагами моноцитарного хемотаксического белка-1 и матриксных металлопротеиназ, которые участвуют в дестабилизации АСБ [20]. Проатерогенное действие СРБ продемонстрировано у апоЕ^{-/-}-мышей в результате ускорения развития атеросклеротического процесса в аорте [21]. В целом ряде клинических исследований показана взаимосвязь повышенных уровней вч-СРБ в крови с риском развития коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [22–25]. Так, согласно результатам мета-анализа, включавшего данные 6 проспективных исследований по изучению предикторов развития рестеноза стентированного сегмента КА у пациентов с ИБС, концентрация вч-СРБ перед процедурой была ассоциирована с повышенным риском рестеноза [26].

Изучение динамики воспалительных биомаркеров при КС и оценка их прогностической значимости имеют большое значение для максимально эффективно-го лечения. Мы предполагаем, что пролонгирование воспалительной реакции после КС может ассоциироваться с последующим рестенозом стентированного участка артерии.

Цель исследования: анализ взаимосвязи между содержанием вч-СРБ в крови в динамике и рестенозом стентированного сегмента КА через 12 мес после планового КС.

Материал и методы

В исследование был включен 91 пациент (медиана возраста 60 [56; 66] лет, 69 (76%) мужчин) со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса

по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, которым было выполнено плановое КС с имплантацией эверолимус- и зотаролимуссодержащих стентов II поколения.

В исследование не включали пациентов с анамнезом острого коронарного синдрома, инсульта и перенесших оперативные вмешательства в предшествующие 6 мес; больных с сопутствующей тяжелой соматической патологией, влияющей на прогноз; с анамнезом острых воспалительных или инфекционных заболеваний в предшествующие 2 мес; больных с декомпенсированным СД или нуждающихся в терапии инсулином; больных с новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями и принимающих иммуномодулирующие препараты.

Критериями исключения также являлись стентирование ствола левой КА, бифуркационное стентирование, имплантация стента с наложением на ранее имплантированный стент, имплантация более двух стентов в одну КА, реканализация хронической окклюзии КА.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Всем пациентам проводили стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее общеклиническое: сбор анамнеза, физикальные методы обследования, общий и биохимический анализы крови, электрокардиографическое исследование, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, проба на стресс-индуцированную ишемию миокарда (тредмил-тест); селективная КГ.

На момент включения в исследование все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, статины, исходя из уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в соответствии с действующими рекомендациями, а также бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, блокаторы кальциевых каналов, антикоагулянты, нитраты по показаниям.

Образцы крови для клинического и биохимического анализов, а также для оценки содержания вч-СРБ были получены у каждого пациента перед проведением КС, через 1, 3, 6 и 12 мес после него. Образцы периферической крови брали из локтевой вены через 12 ч после приема пищи между 8 и 10 ч утра. Образцы крови забирали в цитратный антикоагулянт и хранили не более 2 ч до анализа содержания вч-СРБ.

Количественное определение уровня вч-СРБ в сыворотке крови проводили иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматическо-

го анализатора BN ProSpec при использовании реагента CardioPhase hsCRP.

КГ осуществляли при помощи аппарата AlluraXper FD 10/10 или Coroscor радиальным или феморальным доступом. Оценивали состояние магистральных артерий и их боковых ветвей диаметром не менее 2 мм на участках, доступных визуализации. Каждый участок сосуда, подлежащего визуализации, оценивали минимум в двух проекциях. Состояние коронарного русла оценивали исходно и после внутрикоронарного введения 125 мкг нитроглицерина. Количественную оценку просвета сосуда и выраженности стеноза КА выполняли с помощью программы XceleraR2.2L 1 SP2. Ангиограммы оценивались двумя независимыми операторами.

Контрольную КГ через год после КС осуществляли при возобновлении у пациента стенокардии или нарастании ее функционального класса либо в случае положительной/неинформативной нагрузочной пробы. Контрастирование сосуда выполнялось в тех же проекциях, что и при исходной КГ. Рестеноз стентированного участка сосуда определяли как появление 50% или большей выраженности сужения стентированного сегмента либо участка сосуда, на протяжении 5 миллиметров проксимально или дистально прилегающего к стентированному сегменту.

Статистический анализ данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 9.0 и SPSS Statistics 20.0. Исследуемые признаки представлены как медиана и интерквартильный размах [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] ввиду несоответствия их параметрам нормального распределения. Число случаев в группах обозначалось буквой «n». При статистической обработке динамики показателей относительно исходных уровней использовали критерий W Вилкоксона, для попарных межгрупповых сравнений – критерий U Манна–Уитни. Для сопоставления групп по качественным признакам применяли двусторонний критерий Фишера. Для анализа диагностической ценности различных показателей применялся ROC-анализ с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 20. Наибольшее значение площади под ROC-кривой характеризовало наивысшую диагностическую ценность показателя. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты, перенесшие КС и включенные в исследование ($n=91$), находились под наблюдением в течение 12 мес после вмешательства. За это время случаев развития инфаркта миокарда (ИМ) или смерти не зафиксировано.

Исходная ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Контрольная КГ через 12 мес после КС была проведена 60 пациентам (66% от общего числа больных, включенных в исследование). Рестеноз стентированного сегмента был выявлен у 8 пациентов (13% от количества ангиографического контроля), отсутствие рестеноза – у 52 пациентов (87% от количества ангиографического контроля). Подгруппы пациентов были сопоставимы по диаметру и длине имплантированных стентов: 2,7 [2,5; 3,0] мм и 22,0 [20,0; 28,0] мм для пациентов с рестенозом и 2,7 [2,5; 3,0] мм и 20,0 [16,0; 26,0] мм для пациентов без рестеноза ($p=0,83$ и $p=0,26$ соответственно).

Перед проведением планового КС подгруппы статистически значимо не различались по наличию у паци

Таблица 1. Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=91$)

Показатель	Значение
Число пораженных магистральных коронарных артерий, n (%)	
1	55 (60)
2	26 (28)
3	10 (11)
Число имплантированных стентов у 1 пациента, n (% от общего числа имплантированных стентов)	
1	64 (70)
2	24 (27)
3	3 (3)
Средний диаметр имплантированных стентов у 1 пациента, мм	2,7 [2,5; 3,0]
Средняя длина имплантированных стентов у 1 пациента, мм	20,0 [18,0; 27,0]

Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа – n (%) или медианы и интерквартильного размаха [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов по данным контрольной КГ через 12 мес после КС

Показатель	Без рестеноза ($n=52$)	С рестенозом ($n=8$)	p
Пол, мужчины, n (%)	42 (81)	5 (63)	0,353
Мужчины >55 лет и женщины >65 лет, n (%)	34 (65)	5 (63)	1,000
Курение, n (%)	36 (69)	5 (63)	0,699
АГ, n (%)	43 (82)	6 (75)	0,631
ИМ в анамнезе, n (%)	35 (67)	3 (38)	0,129
СД 2-го типа, n (%)	6 (11)	2 (25)	0,287
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	18 (35)	2 (25)	0,707
ХС ЛНП перед КС, ммоль/л*	2,4 [2,0; 3,0]	2,4 [2,2; 3,4]	0,692
Общий ХС перед КС, ммоль/л*	4,1 [3,6; 4,7]	4,2 [3,8; 4,5]	0,391
вч-СРБ перед КС, мг/л*	1,7 [0,9; 2,9]	1,2 [0,8; 1,7]	0,143

* – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. КГ – коронарография; КС – коронарное стентирование; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС – холестерин; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 3. Динамика уровня вч-СРБ и ХС ЛНП у пациентов с/без рестеноза после КС по данным контрольной КГ

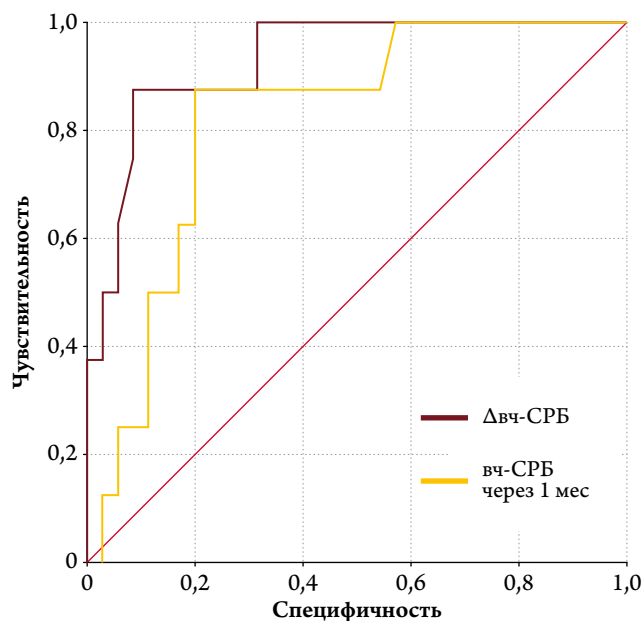
Показатель	Без рестеноза (n=52)	С рестенозом (n=8)
Перед КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4 [2,0; 3,0]	2,4 [2,2; 3,4]
вч-СРБ, мг/л	1,7 [0,9; 2,9]	1,2 [0,8; 1,7]
Через 1 мес после КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3 [1,9; 2,7]	2,0 [1,8; 2,2]
вч-СРБ, мг/л	1,0 [0,6; 2,0]	2,9 [1,6; 4,2]**
Через 3 мес после КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3 [1,9; 2,6]	2,0 [1,8; 2,3]
вч-СРБ, мг/л	1,3 [0,7; 2,0]	1,5 [1,1; 2,0]*
Через 6 мес после КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4 [2,0; 2,8]	2,3 [2,2; 2,4]
вч-СРБ, мг/л	1,1 [0,4; 1,9]	1,4 [1,0; 1,7]
Через 12 мес после КС		
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,1; 2,8]	2,1 [1,8; 2,5]
вч-СРБ, мг/л	1,1 [0,5; 1,5]	1,3 [1,1; 1,6]

* – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением показателя в данной подгруппе; ** – $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой пациентов без значимых изменений коронарных артерий в данной точке наблюдения. вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; КС – коронарное стентирование; КГ – коронарография.

ентов основных ФР развития ИБС (курение, АГ и СД, ИМ в анамнезе) и по содержанию общего ХС, ХС ЛНП и вч-СРБ в крови (табл. 2).

Мы проанализировали взаимосвязь между содержанием в крови вч-СРБ в динамике и развитием рестеноза через 12 мес после проведения планового КС (табл. 3).

У пациентов с развившимся рестенозом концентрация вч-СРБ в крови через 1 мес после КС существенно возросла по сравнению с таковой перед процедурой и была существенно выше, чем у пациентов без рестеноза. В дальнейшем, через 3 мес после КС, содержание вч-СРБ в крови у пациентов с формирующимся рестенозом статистически значимо снижалось. Начиная с 3-го месяца и в последующем содержание вч-СРБ в крови пациентов подгруппы рестеноза статистически значимо не менялось и не отличалось от такового в подгруппе пациентов без рестеноза. По данным ROC-анализа, в отношении развития рестеноза в течение года после вмешательства наибольшей прогностической ценностью обладает значение разницы («дельта») между концентрациями вч-СРБ в крови через 1 мес после КС и непосредственно перед вмешательством (площадь под ROC-кривой 0,93 при 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,85 до 1,0, чувствительность 88%, специфичность 91%; $p = 0,00009$), которому уступает абсолютное значение концентрации вч-СРБ в крови через 1 мес после КС $> 3,0$ мг/л (площадь под ROC-кривой 0,82 при 95% ДИ от 0,68 до 0,96; $p = 0,0007$). При этом

Рисунок 1. Результаты ROC-анализа для абсолютного значения вч-СРБ через 1 мес после КС и дельта (Δ) вч-СРБ, ассоциированных с развитием рестеноза после КС

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; КС – коронарное стентирование.

наилучшее соотношение чувствительности (87,5%) и специфичности (91,4%) было получено для дельты вч-СРБ $\geq 0,9$ мг/л (рис. 1) или повышения концентрации вч-СРБ на 25% (площадь под ROC-кривой 0,89 при 95% ДИ от 0,79 до 0,99, чувствительность 87,5%, специфичность 82,8%; $p = 0,0005$).

В нашем исследовании прогностической значимости традиционных ФР развития ИБС в отношении развития рестеноза по данным КГ через 12 мес после КС не выявлено, что, по всей видимости, можно объяснить малочисленностью выделенных подгрупп пациентов.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, атеросклероз – хроническое вялотекущее воспалительное и аутоиммунное заболевание артериальной стенки, которое стимулируется различными факторами, преимущественно нарушением липидного обмена [2, 3], что отражает тесную взаимосвязь между маркерами воспаления в крови и традиционными ФР развития атеросклероза.

В целом ряде исследований показано, что воспалительный статус служит прогностическим фактором ранних и поздних неблагоприятных исходов после КС [27–32]. Наиболее изученным среди растворимых маркеров воспалительной реакции при атеросклерозе является вч-СРБ, который рассматривается как са-

мостоятельный прогностический ФР развития сердечно-сосудистых осложнений [31]. В исследовании R. Oemrawsingh и соавт. [25] повышенный уровень вч-СРБ в момент проведения вмешательства ассоциировался с развитием ИМ и летальным исходом в течение 10 лет. По данным K. Dan и соавт. [32], у пациентов с хронической болезнью почек и повышенным уровнем вч-СРБ (≥ 3 мг/л) наблюдался наихудший прогноз после перенесенного КС. Ранее нами была выявлена взаимосвязь повышенного уровня вч-СРБ $\geq 2,6$ мг/л перед КС с прогрессированием коронарного атеросклероза в течение года [33].

Участие воспалительного статуса в развитии рестеноза также доказано в ряде исследований. По данным недавно опубликованного исследования [34], у пациентов с развившимся через 12 мес после КС рестенозом, по данным контрольной КГ, содержание провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли, интерлейкина (ИЛ)-6, -7A и -23 перед процедурой было выше, а содержание противовоспалительного ИЛ-4 ниже, чем у пациентов без формирования рестеноза; независимыми предикторами рестеноза являлись повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 и вч-СРБ перед процедурой, наличие гиперхолестеринемии и СД. В другом исследовании [35] независимыми предикторами развития рестеноза в течение года после КС являлись содержание вч-СРБ и гомоцистеина в раннем постпроцедурном периоде, СД, бифуркационное поражение и большая длина стента. У пациентов с зарегистрированным рестенозом (по данным КГ через 9 мес) после выполненного КС с применением внутрисосудистого ультразвука перед имплантацией стента размер некротического ядра АСБ оказался больше, чем у пациентов без рестеноза, но по данным многофакторного анализа, независимыми ФР развития рестеноза были только концентрация вч-СРБ перед процедурой и возраст [36]. В настоящем исследовании у пациентов с развившимся рестенозом было выявлено статистически значимое повышение концентрации вч-СРБ через 1 мес после КС по сравнению с исходным значением. При этом увеличение концентрации вч-СРБ $\geq 0,9$ мг/л ($\geq 25\%$) в крови через 1 мес после КС обладало наибольшей прогностической значимостью в отношении развития рестеноза в течение года после КС, по сравнению с абсолютным значением показателя через 1 мес. Мы предполагаем, что пролонгирование воспалительной реакции, сравнимое с продолжительностью элюирования антипролиферативного агента с поверхности стента, может быть связано с большей вероятностью рестеноза стентированного сегмента.

Ключевым звеном во взаимосвязи между СРБ, липидами и атеросклеротическим процессом считают уча-

стие СРБ в опсонизации частиц модифицированных ЛНП с последующим их захватом макрофагами [16]. СРБ также является маркером хронического воспалительного статуса и ассоциируется с большей вероятностью дестабилизации ИБС [37]. По данным исследования IMPROVE-IT, у пациентов, состояние которых остается стабильным после острого коронарного синдрома, наибольшее снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений отмечалось при достижении «двойной» цели лечения – уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л и уровня вч-СРБ менее 2 мг/л [38]. Однако согласно результатам недавно опубликованного исследования ARIC [39], концентрация вч-СРБ $\geq 2,4$ мг/л независимо от уровня атерогенных фракций липопротеинов в крови была связана с риском развития ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании уровень вч-СРБ явился наиболее чувствительным маркером рестеноза, в то время как группы пациентов были сопоставимы по содержанию ХС ЛНП в крови.

Заключение

Исследование динамики воспалительных маркеров, в частности высокочувствительного С-реактивного белка, после коронарного стентирования может внести дополнительный вклад в выделение пациентов, имеющих склонность к формированию рестеноза стентированного сегмента. Нарастание концентрации высокочувствительного С-реактивного белка $\geq 0,9$ мг/л ($\geq 25\%$) в течение 1 мес после коронарного стентирования, по нашим данным, ассоциируется с большей вероятностью рестеноза. К ограничениям настоящего исследования следует отнести малочисленность обследованной группы больных и неполный охват включенных пациентов контрольным ангиографическим обследованием. Для определения прогностической значимости биохимических маркеров в отношении формирования рестеноза стента требуются дальнейшие исследования.

Финансирование

Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А18-118031390106-1 «Изучение возможности использования маркеров воспаления и показателей клеточного иммунитета для оценки прогноза и выбора оптимальной дозы статинов у пациентов со стабильной ИБС при коронарном стентировании».

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 05.02.20

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓26%

Снижает риск СС смерти
и госпитализаций
по поводу СН*⁴

УДОБСТВО:

**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП² И ОНЛС³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ФОРСИГА (FORXIGA)® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ДАПАГЛИТФОЗИН. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА** у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевин (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ППП-1) экстендидом пролонгированного действия в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ННФ):** функциональный класс по классификации NYHA до снижения фракции выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показаниям сахарный диабет 2 типа; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показаниям сердечной недостаточности (в связи с ограниченными данными о применении в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гематокрита, повышенное значение гематокрита при применении по показаниям сахарный диабет 2 типа. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** в связи с тем, что применение дапаглитфозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглитфозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглитфозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглитфозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Мониторинг: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевин (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистом рецепторов ГПП-1 — экстендидом пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевин), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозы метформина следует увеличить. СКФ у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СКД более 15000 пациентов получали терапию дапаглитфозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглитфозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглитфозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СКД (DAPA-HF) 8574 пациента получали дапаглитфозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиа воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглитфозина составила 30623 пациент-лет. В исследовании дапаглитфозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглитфозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиа воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СКД и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглитфозина в исследовании был в целом схожим по изучаемым показателям. Тяжелую гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни один из них не зависел от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто — вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевин или инсулином); нечасто — диабетический кетоацидоз (при применении при СКД). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — дисурия, полиурия; нечасто — никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014

ХСН¹ФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СС — сердечно-сосудистый, СН — сердечная недостаточность).

* Включая неопознанные обращения по причине СН. # Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглитфозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.

2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 3. Перечень лекарств для обеспечения отдельных категорий граждан. 4. McMurtry J et al., N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс», 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр. 30 этаж бизнес-центр «ЮКО». Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

FOR-HF-7882. Дата одобрения: 24.07.2020. Дата истечения: 23.07.2022.

- Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(11):687–98. DOI: 10.1038/s41569-019-0202-5
- Oinotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Kryukov E.V., Baranov A.P., Voevoda M.I. Evolution of dyslipidemia: from etiological mechanisms to new targets of personalized preventive nutraceutical therapy with red yeast rice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):88–98. [Russian: Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В., Баранов А.П., Воевода М.И. Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактической нутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):88–98]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-88-98
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS et al. Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z
- Potekhina AV, Pylaeva E, Provatorov S, Ruleva N, Masenko V, Noeva E et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):17–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088
- Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science*. 2018;132(12):1243–52. DOI: 10.1042/CS20180306
- Xience P. M. S. Group, PROMUS Element/Element Plus P.M.S. Group, Kozuma K, Kozuma K, Shinokaki T, Kashiwabara K et al. Multivariable prediction model to estimate the probability of restenosis at proximal edge after 2nd-generation drug-eluting-stent implantation: development and internal validation using a quantitative coronary angiography from the post-marketing surveillance studies of everolimus-eluting stent in Japan. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12928-020-00666-2
- Faggioni M, Baber U, Afshar AE, Giustino G, Sartori S, Sorrentino S et al. Effects of Body Mass Index on Clinical Outcomes in Female Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(1):68–76. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.06.060
- Geng N, Su G, Wang S, Zou D, Pang W, Sun Y. High red blood cell distribution width is closely associated with in-stent restenosis in patients with unstable angina pectoris. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):175. DOI: 10.1186/s12872-019-1159-3
- Wang Z, Liu C, Fang H. Blood Cell Parameters and Predicting Coronary In-Stent Restenosis. *Angiology*. 2019;70(8):711–8. DOI: 10.1177/0003319719830495
- Bronze L. C-reactive protein/albumin ratio in the assessment of risk for in-stent restenosis: another small piece in the puzzle of vascular inflammation. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(4):279–80. DOI: 10.1016/j.repc.2019.04.007
- Rencuzogullari I, Karabağ Y, Çağdaş M, Karakoyun S, Seyis S, Gürsoy MO et al. Assessment of the relationship between preprocedural C-reactive protein/albumin ratio and stent restenosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019;38(4):269–77. DOI: 10.1016/j.repc.2018.08.008
- Filatova AY, Pylaeva EA, Potekhina AV, Ruleva NYu, Klesareva EA, Radyukhina NV et al. Low Blood Content of IL-10-Producing CD4⁺ T Cells as a Risk Factor for Progression of Coronary Atherosclerosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;166(3):330–3. DOI: 10.1007/s10517-019-04344-z
- Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(15):2169–75. PMID: 25070823
- Haybar H, Sadegh Pezeshki SM, Saki N. Platelets in In-stent Restenosis: From Fundamental Role to Possible Prognostic Application. *Current Cardiology Reviews*. 2019;15. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1573403X15666190620141129
- Wu Y, Fu X. Comprehensive analysis of predictive factors for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents implantation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019;33(2):e22666. DOI: 10.1002/jcla.22666
- Sumarokov A.B., Naumov V.G., Masenko V.P. C-reactive protein and cardiovascular disease. -Tver: ООО 'Трида'; 2006. -180 p. [Russian: Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. - Тверь: ООО 'Трида'; 2006. -180с]. ISBN 978-5-94789-150-8
- Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(21):2004–13. DOI: 10.1056/NEJMra1216063
- Obradovic MM, Trpkovic A, Bajic V, Soskic S, Jovanovic A, Stanimirovic J et al. Interrelatedness between C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(1):29–34. DOI: 10.1515/cclm-2014-0590
- Fujita Y, Kakino A, Harada-Shiba M, Sato Y, Otsui K, Yoshimoto R et al. C-Reactive Protein Uptake by Macrophage Cell Line via Class-A Scavenger Receptor. *Clinical Chemistry*. 2010;56(3):478–81. DOI: 10.1373/clinchem.2009.140202
- Qamirani E, Ren Y, Kuo L, Hein TW. C-Reactive Protein Inhibits Endothelium-Dependent NO-Mediated Dilation in Coronary Arterioles by Activating p38 Kinase and NAD(P)H Oxidase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):995–1001. DOI: 10.1161/01.ATV.0000159890.10526.1e
- Paul A, Ko KWS, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ et al. C-Reactive Protein Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*. 2004;109(5):647–55. DOI: 10.1161/01.CIR.0000114526.50618.24
- Peikert A, Kaier K, Merz J, Manhart L, Schäfer I, Hilgendorf I et al. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(3):315–23. DOI: 10.1007/s00392-019-01511-0
- Liu H-H, Cao Y-X, Sun D, Jin J-L, Zhang H-W, Guo Y-L et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension Research*. 2019;42(11):1783–93. DOI: 10.1038/s41440-019-0293-8
- Tong DC, Whitbourn R, MacIsaac A, Wilson A, Burns A, Palmer S et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is a Predictor of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;4:81. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00081
- Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, Kardys I, Degertekin M, van Geuns R-J et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2016;12(3):345–51. DOI: 10.4244/EIJY15M07_04
- Zhu X, Chen Y, Xiang L, You T, Jiao Y, Xu W et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine*. 2018;97(27):e10679. DOI: 10.1097/MD.00000000000010679
- Li X, Guo D, Zhou H, Hu Y, Fang X, Chen Y et al. Pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and diffuse coronary reocclusions in elderly patients after coronary stenting. *Cytokine*. 2020;129:155028. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155028
- Shen Y, Li C, Zhang RY, Zhang Q, Shen WF, Ding FH et al. Association of increased serum CTRP5 levels with in-stent restenosis after coronary drug-eluting stent implantation: CTRP5 promoting inflammation, migration and proliferation in vascular smooth muscle cells. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:129–36. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.034
- Tscharre M, Vogel B, Tentzeris I, Freynhofer M, Rohla M, Wojta J et al. Prognostic Impact of Soluble P-Selectin on Long-Term Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coro-

- nary Intervention. Thrombosis and Haemostasis. 2019;119(2):340–7. DOI: 10.1055/s-0038-1676563
30. Moon AR, Choi D-H, Jahng S-Y, Kim B-B, Seo H-J, Kim SH et al. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume as predictive values after percutaneous coronary intervention for long-term clinical outcomes: a comparable and additive study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2016;27(1):70–6. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000398
31. Ogita M, Miyauchi K, Kasai T, Doi S, Wada H, Naito R et al. Impact of preprocedural high-sensitive C-reactive protein levels on long-term clinical outcomes of patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease who were treated with drug-eluting stents. *Journal of Cardiology*. 2015;66(1):15–21. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.10.010
32. Dan K, Miyoshi T, Nakahama M, Mizuno T, Kagawa K, Naito Y et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Cardiovascular and Renal Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus-Eluting Stent: Risk Stratification with C-Reactive Protein. *Cardiorenal Medicine*. 2018;8(2):151–9. DOI: 10.1159/000486971
33. Shchinova A.M., Shlevkova G.V., Filatova A.Yu., Potekhina A.V., Osokina A.K., Romasov I.V. et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) decrease during intensive atorvastatin therapy: the presumable impact on atherosclerosis progression after coronary stenting. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):10–5. [Russian: Шчинова А.М., Шлевкова Г.В., Филатова А.Ю., Потехина А.В., Осокина А.К., Ромасов И.В. и др. Снижение концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, на фоне высокоинтенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):10–5]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000144
34. Sun J, Yu H, Liu H, Pu D, Gao J, Jin X et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020;34(3):e23108. DOI: 10.1002/jcla.23108
35. Cheng G, Chang F, Wang Y, You P-H, Chen H, Han W et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Medical Science Monitor*. 2019;25:240–7. DOI: 10.12659/MSM.908692
36. Seo D-J, Kim Y-K, Seo Y-H, Song I-G, Kim K-H, Kwon T-G et al. In-stent restenosis-prone coronary plaque composition: A retrospective virtual histology-intravascular ultrasound study. *Cardiology Journal*. 2018;25(1):7–13. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0124
37. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3
38. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA et al. Achievement of Dual Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Sensitivity C-Reactive Protein Targets More Frequent With the Addition of Ezetimibe to Simvastatin and Associated With Better Outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132(13):1224–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381
39. Quispe R, Michos ED, Martin SS, Puri R, Toth PP, Al Suwaidi J et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Discordance With Atherogenic Lipid Measures and Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Primary Prevention: The ARIC Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(3):e013600. DOI: 10.1161/JAHA.119.013600