

## АТЕРОСКЛЕРОЗ: МУЛЬТИМАРКЕРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАНЕЛИ

Метельская В. А.

**Цель.** Рассмотреть возможности применения мультимаркерного подхода для создания диагностических панелей биомаркеров, предназначенных для индивидуальной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

**Материал и методы.** В анализ включены результаты исследования, выполненного на когорте пациентов старше 18 лет ( $n=502$ ), обследованных в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2011-2013гг, которым были выполнены диагностическая коронароангиография и дуплексное сканирование сонных артерий. Локализацию и степень коронарного атеросклероза оценивали по шкале Gensini. Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеидов оценивали с помощью системы Quantimetrix Lipoprint LDL System (США), биохимические анализы проводили стандартными методами лабораторной диагностики. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.

**Результаты.** Сформированы мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной детекции коронарного атеросклероза и его тяжести, названные атеромаркерами. Это 1) коэффициент К, отражающий соотношение между атерогенными и физиологически активными субфракциями липопротеидов и при значении  $>1,7$  свидетельствующий о повышенной атерогенности апо В-содержащих липопротеидов даже при нормолипидемии; 2) дуплексные диагностические комплексы в виде отношения адипонектин/эндотелин, значение которого  $<7,0$  сопряжено с риском коронарного атеросклероза у мужчин, и отношения лептин/инсулин  $<3,5$ , ассоциированного с атеросклерозом у женщин; 3) рассчитываемый в баллах интегрированный биомаркер неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и степени его тяжести (i-BIO), представляющий собой сочетание визуальных и биохимических показателей.

**Заключение.** В реальной клинической практике терапия атерогенных нарушений остается субоптимальной. Проблема улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска с последующей разработкой профилактических мер может быть решена путем поиска новых маркеров, в том числе, их различных сочетаний, и формирования мультимаркерных диагностических панелей.

**Российский кардиологический журнал.** 2018;**23(8):65–72**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-65-72>

**Ключевые слова:** атеросклероз коронарных артерий, шкала Gensini, биомаркеры, мультимаркерные диагностические панели.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Метельская В. А. — д.б.н., профессор, ученый секретарь, ORCID: 0000-0001-8665-9129.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
VMetelskaya@gnicpm.ru

апо — аполипротеин, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медия, ХС — холестерин, GS — шкала Gensini, i-BIO — интегрированный биомаркер, ROC — receiver operation curve.

Рукопись получена 29.06.2018

Рецензия получена 04.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

## MULTIMARKER DIAGNOSTIC PANELS FOR ATHEROSCLEROSIS

Metelskaya V. A.

**Aim.** To consider an opportunity for application of different combinations of biochemical and bioimaging parameters to create different multimarker diagnostic panels designed for assessment of risk of coronary atherosclerosis and its complications.

**Material and methods.** To the analysis, data included, obtained from patients 18 y.o. and older ( $n=502$ ), investigated at NMRCPR of the Ministry of Health in 2011-2013, who had undergone diagnostic coronary arteriography and duplex carotid scanning. Atherosclerosis burden was measured according the Gensini score. Subfractional spectrum of apoB-lipoproteides was assessed with the Quantimetrix Lipoprint LDL System (USA), biochemistry was done with standard lab. methods. Statistics was done with software Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.

**Results.** Several multimarker combinations (panels) for non-invasive estimation of risk of coronary atherosclerosis detection and its severity were proposed. These are 1) an index K, calculated as ratio of the sum of potentially atherogenic subfractions to the large physiologically active LDL1 particles; index K  $>1,7$  indicates an increased atherogenic potential of apo B-containing particles even with normal lipid profile, and can be used for non-invasive prediction of coronary atherosclerosis; 2) duplex complexes as adiponectin to endothelin ratio which  $<7,0$  is associated with coronary atherosclerosis risk only in men, and as leptin to insulin ratio which  $<3,5$  is associated with elevated atherosclerosis risk only in women; 3) integrated biomarker

i-BIO represented the combination of individual visual and biochemical variables and permitted to discriminate patients from those with no coronary atherosclerosis or having subclinical or severe atherosclerotic lesions.

**Conclusion.** Proposed multimarker diagnostic panel could be regarded as novel potential biomarkers of coronary atherosclerosis risk and severity, however validation of these markers is necessary. The problem of cardiovascular risk stratification and further prevention activities should be solved with the search for novel markers and combinations of markers.

**Russ J Cardiol.** 2018;**23(8):65–72**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-65-72>

**Key words:** coronary atherosclerosis, Gensini Score, biomarkers, multimarker diagnostic panels.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129.

Среди причин преждевременной смерти и потери трудоспособности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз коронарных артерий, остаются ведущей причиной во всем мире, включая Российскую Федерацию [1-3]. Более того, значительное число острых коронарных событий диагностируют у лиц, имеющих низкий или умеренно выраженный риск, рассчитываемый на основании эпидемиологических алгоритмов [4-6].

В ходе международных эпидемиологических исследований и крупных клинических испытаний были установлены и доказаны ассоциации между ССЗ, связанными с атеросклерозом, и метаболическими нарушениями, однако механизмы, обуславливающие эти взаимосвязи, остаются невыясненными [7, 8].

В связи с этим проблема поиска, апробации и внедрения в клиническую практику надежных, малоинвазивных и доступных к использованию маркеров, позволяющих оценивать атерогенный потенциал каждого человека на ранних этапах заболевания, т.е. до его клинических проявлений или развития осложнений, не теряет своей актуальности [9, 10]. Действительно, вопрос об использовании новых биомаркеров широко обсуждается в литературе, включая анализ достоинств и недостатков как уже известных диагностических и/или прогностических инструментов (например, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), NT-proBNP), так и результаты новейших разработок с использованием так называемых “-омных” технологий [5-7, 11].

Попытки решить проблему идентификации пациентов высокого риска сфокусированы, в основном, на стратегии добавления к традиционным факторам риска новых биохимических показателей, не всегда соответствующих понятию “биомаркер”, которое было предложено еще в 2001г рабочей группой по биомаркерам Национальных институтов здоровья США. Согласно этому определению, биомаркер — это “характеристика, объективно измеряемая и оцениваемая как индикатор нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство [12]. Вместе с тем, анализ литературных источников и собственных данных позволил сделать заключение о целесообразности и актуальности изучения возможности применения мультимаркерного подхода для создания диагностических панелей биомаркеров, предназначенных для индивидуальной оценки риска ССЗ и их осложнений.

В течение многих десятилетий в попытках найти новые биомаркеры для диагностики, профилактики и прогнозирования сердечно-сосудистых событий изучали относительно небольшое число метаболитов. Наблюдаемое на современном этапе развитие биотехнологий с использованием автоматизированных

аналитических методов, сопряженное с улучшением их чувствительности и производительности, позволило существенно продвинуться в области поиска и изучения биомаркеров. Сочетание ряда комплементарных подходов, включая транскриптомный, протеомный, метаболомный и липидомный анализ, позволяет из множества метаболических путей выделять ключевые процессы, нарушение которых детерминирует развитие заболевания. Итогом можно считать концептуальный сдвиг от изучения индивидуальных маркеров к разработке мультимаркерных панелей оценки кардиоваскулярного риска [6, 8, 13, 14].

Наряду с этим, биомаркером часто называют тот или иной показатель, для которого, благодаря бурному развитию биомедицинских технологий, появилась возможность доступной детекции. Поэтому одним из подходов к созданию мультимаркерных панелей является включение в анализ новых параметров в дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска именно тех маркеров, которые отражают функционирование основных метаболических систем и их нарушения, вовлеченные в патогенез атеросклероза [15, 16].

Возникает вопрос — какой путь поиска новых биомаркеров выбрать? На основании анализа литературных источников и собственных данных нами сделана попытка составить диагностические/прогностические панели из клинико-биохимических показателей для оценки наличия и выраженности атеросклероза и стратификации пациентов с целью последующей целенаправленной инструментальной диагностики и инвазивного лечения с помощью высокотехнологичных методов. Рассмотрим несколько возможностей.

1. Углубленное/расширенное исследование липидного профиля, в частности, анализ субфракционного распределения апопротеин (апо) В-содержащих липопротеидов низких плотностей.

2. В дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска включение в анализ новых маркеров, характеризующих функционирование основных метаболических систем и их нарушения, которые вовлечены в патогенез атеросклероза.

3. Изучение сочетания клинико-инструментальных (“визуальных”) и биохимических параметров и разработка панелей интегрированных биомаркеров для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и оценки его выраженности.

В настоящий обзор включены данные, полученные на когорте пациентов, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (ГНИЦПМ) Минздрава России” в 2011-2013гг, которым была выполнена процедура диагностической коронароангиографии (КАГ) [17] (при наличии стенокардии напряжения, инфаркта миокарда в анамнезе, нарушений ритма сердца). Исследование выполнено

в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (№ 07/05-12). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование последовательно включено 502 пациента в возрасте старше 18 лет (средний возраст  $61,2 \pm 9,4$  года; мужчин 70,7%). В исследование не включали лиц, перенесших менее чем за 6 мес. до исследования острое коронарное событие; любое острое воспалительное заболевание; больных с хронической болезнью почек III и более стадии; сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации. Коронарный атеросклероз и его тяжесть диагностировали согласно [18] с градацией тяжести поражения согласно [19]. Биохимические анализы выполнены стандартными методами лабораторной диагностики. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.

Углубленное/расширенное исследование липидного профиля включало анализ субфракционного распределения апоВ-содержащих липопротеидов низких плотностей. Известно, что липопротеиды низкой плотности (ЛНП) — это гетерогенный класс липопротеидов, различающихся по липидному и белковому составу, заряду, размеру и функциональной активности [20-23]. По размеру и плотности выделяют крупные (ЛНП1), средние (ЛНП2) и мелкие плотные частицы (чаще всего встречаются ЛНП3, реже — ЛНП4-7). Мелкие плотные частицы ЛНП хуже связываются с апо В-, Е-рецепторами, длительное время циркулируют в крови, подвергаясь химической модификации, и обуславливают повышение уровня холестерина (ХС) в плазме крови и его накопление в макрофагах [23-25]. Тип А встречается в нормальных физиологических условиях. Высокое содержание мелких плотных частиц ЛНП (тип В) сопряжено с повышенным риском коронарной болезни сердца (КБС) независимо от уровня ХС ЛНП [26].

Изучение субфракционного распределения апоВ-содержащих липопротеидов проводили методом нативного электрофореза в 3% полиакриламидном геле с последующим сканированием и компьютерной обработкой результатов с использованием Липопринт-системы (Quantimetrix Lipoprint LDL System), США) [27-29]. Был получен ряд принципиально новых результатов, в частности, выявлены гендерные различия в липид-белковом профиле и субфракционном распределении липопротеидов низких плотностей как у лиц без поражения коронарных артерий, так и при коронарном атеросклерозе. Мужчины независимо от наличия коронарного атеросклероза

характеризовались более выраженным сочетанием традиционных факторов риска с атерогенными сдвигами в системе липопротеидов плазмы крови, причем не только в липидно-белковом профиле, но и в субфракционном распределении апоВ-содержащих липопротеидов промежуточных и низких плотностей с накоплением более мелких потенциально атерогенных частиц [25, 30].

При достижении целевого уровня ХС ЛНП ( $<2,5$  ммоль/л) у мужчин по сравнению с теми, у кого уровень ХС ЛНП оставался выше, выявлены более низкие липид-белковые показатели, а также более низкие доли частиц апоВ-содержащих липопротеидов: ЛНП2 ( $7,3 \pm 3,4$  и  $9,9 \pm 3,9\%$ ,  $p < 0,01$ ); мелких ЛНП3 ( $1,3 \pm 1,2$  и  $2,2 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) и ЛНП4 ( $0,2 \pm 0,2$  и  $0,3 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ); сниженной оказалась и концентрации ХС в этих липопротеидах. Эти отличия были ассоциированы с большим средним размером частиц ЛНП ( $270,8 \pm 3,0$  Å и  $268,8 \pm 3,9$  Å,  $p < 0,01$ ). В совокупности эти данные свидетельствуют о менее атерогенном профиле ЛНП у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛНП. У женщин, несмотря на достижение целевых значений уровня ХС ЛНП, сохранялись повышенная концентрация апо В и апоВ/АI без значимых изменений в относительном содержании мелких плотных частиц и содержания ХС в них, а также в среднем размере ЛНП частиц [31].

При анализе субфракционного спектра липопротеидов у больных с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий обнаруживается связь между содержанием атерогенных мелких плотных частиц ЛНП3 и коронарным атеросклерозом [28], степенью его выраженности, а также уровнем в крови триглицеридов (ТГ) [30]. Это позволяет заключить, что сочетание гипертриглицеридемии с повышенной долей мелких плотных ЛНП может рассматриваться как дополнительный маркер высокой степени поражения коронарных артерий. С проатерогенными изменениями субфракционного спектра сопряжено и сочетанное поражение коронарных и сонных артерий [32].

На основании всей совокупности данных был предложен параметр (К), отражающий соотношение между атерогенными субфракциями липопротеидов, включая липопротеиды очень низкой плотности, средние ЛНП2 и мелкие плотные частицы ЛНП3-7\*, и крупными физиологически активными частицами ЛНП1:

$$K = \frac{(\text{ЛОНП} + \text{ЛНП2} + \text{ЛНП3-7})}{\text{ЛНП1}}$$

При значении  $K > 1,7$  (медиана) показатель свидетельствует о повышенной атерогенности апоВ-содержащих липопротеидов низких плотностей даже при нормолипидемии и указывает на наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий (вероятность поражения коронарных артерий в 2,2 раза выше по сравнению с лицами, имеющими  $K \leq 1,7$ ;

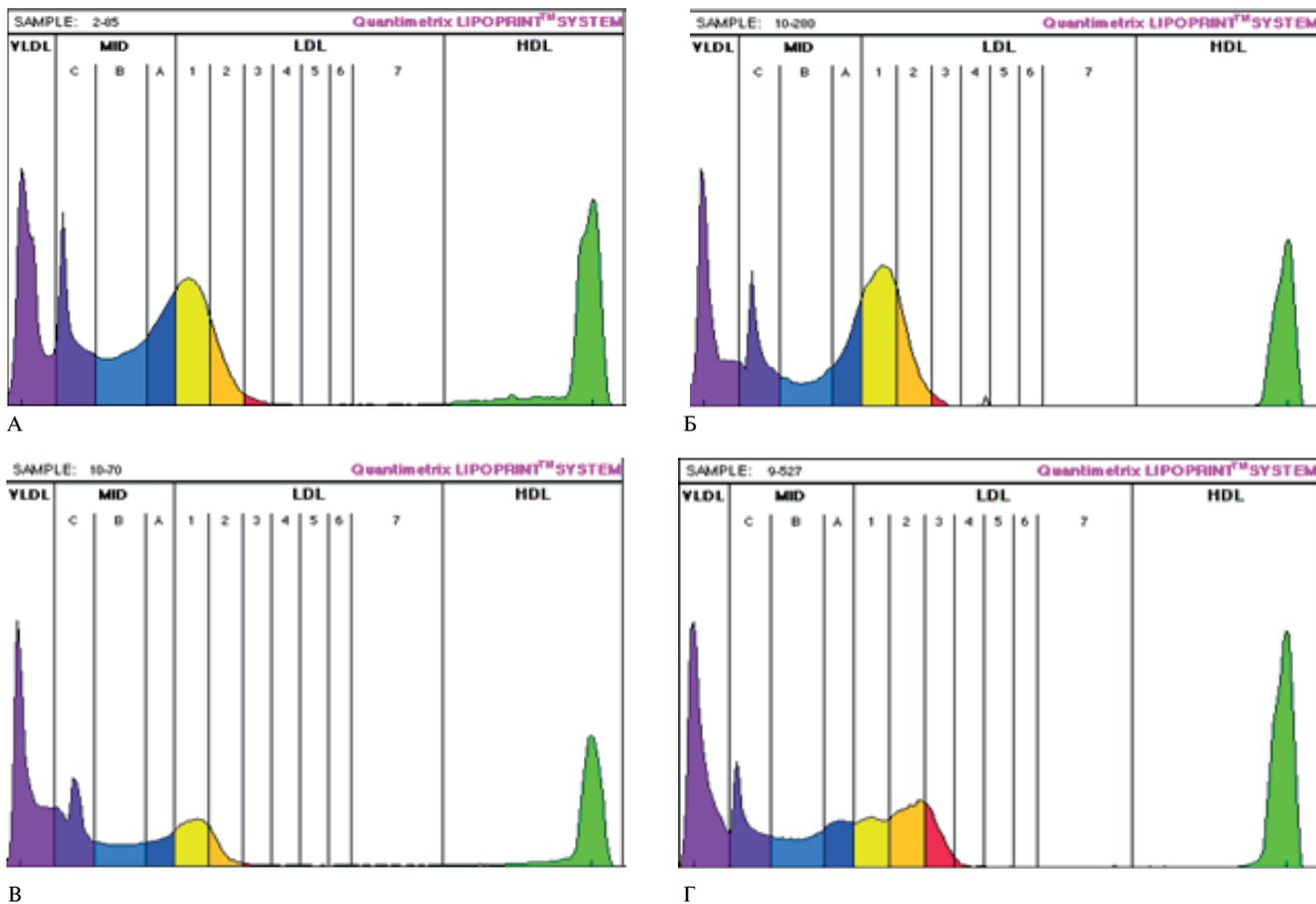


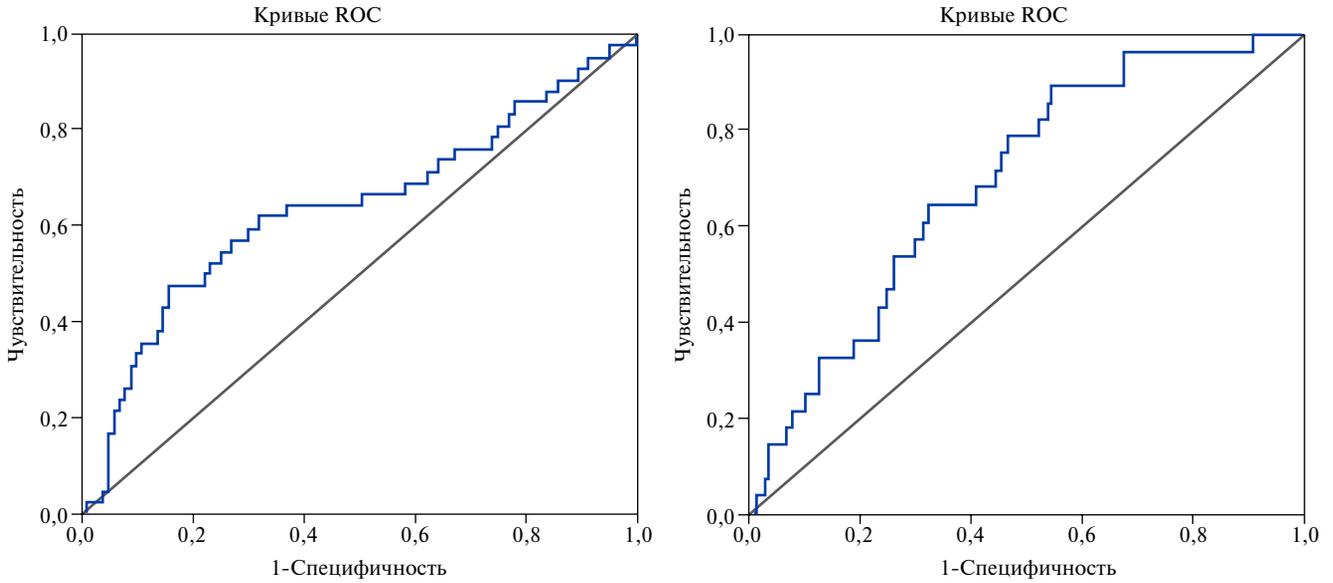
Рис. 1 (А, Б, В, Г). Липидограммы (субфракционный спектр липопротеидов) и расчет коэффициента.

отношение шансов (ОШ) = 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-3,8,  $p=0,006$ ); при этом чувствительность коэффициента  $K > 1,7$  в определении риска коронарного атеросклероза составила 55,1%, а специфичность — 65,5%) [32, 33].

На рисунке 1 приведен ряд примеров расчета коэффициента  $K$  и соответствия оценки атерогенности апоВ-содержащих липопротеидов данным КАГ: А — Женщина (66 лет) с нормолипидемией (общий ХС (ОХС) = 4,5, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) = 0,6, ХС ЛНП = 3,0, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) = 0,8, ТГ = 1,4 ммоль/л). Доля мелких плотных частиц ЛНП низкая — 0,2%. Коэффициент  $K = 1,3$  (низкий):  $(19,9+9,3+0,2+0+0+0+0\%)/23,5\%$ , что соответствует отсутствию атеросклеротических поражений (по данным КАГ  $GS=0$ ). Б — Женщина (61 год) с гиперхолестеринемией (ОХС = 5,7, ХС ЛОНП = 0,7, ХС ЛНП = 4,0, ХС ЛВП = 1,1, ТГ = 1,5 ммоль/л). Доля мелких плотных ЛНП низкая = 0,5%. Коэффициент  $K = 1,6$  (низкий):  $(20,4+5,6+0,5+0+0+0+0\%)/16,6\%$ , что, несмотря на гиперхолестеринемия, соответствует отсутствию атеросклеротических поражений (по данным КАГ  $GS=0$ ). В — Мужчина (52 года) с гипертриглицеридемией (ОХС = 3,4, ХС ЛОНП = 1,5, ХС ЛНП

= 1,0, ХС ЛВП = 0,9, ТГ = 3,3 ммоль/л). Несмотря на повышенный уровень ТГ, мелкие плотные ЛНП в спектре отсутствуют, однако коэффициент  $K = 3,1$  (высокий), что соответствует наличию выраженного коронарного атеросклероза (по данным КАГ  $GS=68$ ). Г — Мужчина (75 лет) с нормолипидемией (ОХС = 4,9, ХС ЛОНП = 0,8, ХС ЛНП = 2,9, ХС ЛВП = 1,3, ТГ = 1,7 ммоль/л). Несмотря на нормолипидемию, доля мелких плотных ЛНП высокая = 5,7%. Коэффициент  $K = 4,8$  (высокий):  $(24+10,7+5,5+0,2+0,0+0+0\%)/8,5\%$ , что соответствует наличию умеренно выраженного коронарного атеросклероза (по данным КАГ  $GS=7$ ).

Наряду с совершенствованием методов анализа спектра липопротеидов плазмы крови разделение на антиатерогенную нормолипидемию и атерогенную гиперлипидемию претерпевает изменения. Так, с помощью анализа субфракционного профиля липопротеидов низких плотностей удается идентифицировать необычные формы дислипидемии, в частности, неатерогенную гипербеталипопротеидемию и атерогенную нормолипидемию [34]. Очевидно, что обнаружение сдвигов спектра в сторону накопления мелких плотных частиц у лиц с нормолипидемией может служить маркером раннего атеро-



**А.** AUC=0,72 (CI 95% 0,67-0,77)  $p < 0,001$

**Б.** AUC=0,66 (0,57-0,74);  $p = 0,008$

**Рис. 2 (А, Б).** ROC-кривые показателей адипонектин/эндотелин (А) и лептин/инсулин (Б).

склероза. Эти данные служат веским показанием к переоценке атерогенности профиля липопротеидов плазмы крови и, соответственно, уровня сердечно-сосудистого риска в зависимости от фенотипа субфракционного спектра. Следует также отметить, что электрофоретический метод оценки субфракционного распределения липопротеидов был одобрен FDA (США) для использования в клинико-диагностических лабораториях.

Нарушение сигнальной регуляции, инициирующей атерогенез, помимо дисфункции эндотелия, охватывает энергетический метаболизм. Адипоцитокнины, биоактивные медиаторы, включая лептин, резистин, адипонектин, висфатин, продуцируются жировой тканью и обеспечивают функционирование не только эндокринной системы; им принадлежит ключевая роль в регуляции чувствительности тканей к действию инсулина, а также процессов воспаления и формирования иммунного ответа [35, 36]. Лептин, адипонектин, инсулин, эндотелин контролируют энергетический метаболизм, оказывая влияние на процессы липолиза и липогенеза; регулируют сосудистый тонус [37]. Цель исследования в рамках настоящего фрагмента состояла в разработке диагностических тестов с участием показателей энергетического обмена (адипонектин, лептин, инсулин) и эндотелиальной функции (эндотелин 1-21 и метаболиты оксида азота, NOx), как регуляторов процессов, нарушение которых связано с атерогенезом, которые позволили бы дискриминировать атеросклеротические поражения коронарных артерий на ранних стадиях. В статистический анализ были включены 457 пациентов (330 мужчин и 127 женщин),

средний возраст  $61,2 \pm 9,4$  лет. Анализ проводили раздельно для пациентов мужского и женского пола.

Методом корреляционного анализа были определены ассоциации между различными биохимическими маркерами и степенью поражения коронарных артерий, характеризуемой величиной GS. У мужчин выявлены значимые корреляции между уровнем эндотелина и степенью поражения коронарных артерий ( $r=0,13$ ;  $p < 0,05$ ), а также между комбинированными маркерами адипонектин/эндотелин ( $r=-0,16$ ;  $p < 0,05$ ), эндотелин/NOx ( $r=0,11$ ;  $p < 0,05$ ), адипонектин/эндотелин/NOx ( $r=-0,15$ ;  $p < 0,05$ ) [38, 39].

На основании потенциального вклада указанных маркеров в метаболические сигнальные пути и их взаимосвязи между собой были сформированы диагностические комплексы, представленные отношениями адипонектин/эндотелин и лептин/инсулин. Оказалось, что из всех проанализированных маркеров и их комбинаций только комбинированный маркер адипонектин/эндотелин способен служить новым диагностическим тестом хорошего качества для выявления пациентов мужского пола без атеросклеротических поражений, но с клинической картиной, характерной для КБС, и начальной степенью коронарного атеросклероза. У женщин выявлена корреляция только между комбинированным показателем эндотелин/NOx и степенью поражения коронарных артерий ( $r=0,18$ ;  $p < 0,05$ ).

Результаты ROC-анализа тестов адипонектин/эндотелин и лептин/инсулин представлены на рисунке 2. У мужчин с наличием поражения коронарных артерий ( $GS > 0$ ) ассоциировано сниженное отношение адипонектин/эндотелин  $< 7,0$  ( $p = 0,02$ ).

Чувствительность теста составила 62,7%, специфичность 70,0% (панель А). У женщин с наличием коронарного атеросклероза ( $GS > 0$ ) ассоциировано сниженное отношение лептин/инсулин  $< 3,5$  ( $p = 0,013$ ) с чувствительностью 69,5% и специфичностью 64,5% [38, 39]. Обнаруженные гендерные различия в указанных ассоциациях вносят вклад в понимание механизмов атерогенеза у мужчин и женщин [38, 39].

Одним из актуальных путей поиска биомаркеров представляется анализ комплексов, или комбинаций показателей, сочетающих клинико-инструментальные (визуальные) характеристики, социально-демографические показатели, генетические вариации, параметры важнейших метаболических процессов [5, 8, 40, 41]. В наших исследованиях для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза и его выраженности применяли логистическую регрессию с определением отношения шансов в однофакторных и многофакторных моделях. Следует отметить, что построение и анализ различных моделей риска заболевания позволяет понять, каким образом совокупность нарушений в виде отклонений в измеряемых показателях, детерминирует вероятность наличия атеросклероза и его выраженность, и предложить маркеры для оценки риска [9]. Предварительный анализ моделей с включением в качестве независимых переменных широкого спектра показателей ряда метаболических систем, параметров структуры артериальной стенки (визуальных) и их сочетаний позволил отобрать наиболее значимые переменные, которые и были включены в логистический регрессионный анализ. Для оценки риска наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий были предложены два комплексных маркера, которые помимо мужского пола включали сочетание стеноза сонных артерий  $> 45\%$ , сниженного уровня адипонектина  $< 8,0$  мкг/мл (для  $GS > 0$ ), и повышенной толщины интима-медиа (ТИМ)  $> 0,9$  мм, высокого уровня вЧСРБ  $\geq 3,0$  мг/л и сниженного уровня адипонектина  $< 8,0$  мкг/мл (для  $GS \geq 35$ ) [40].

При включении в состав комплексных маркеров коэффициента  $K > 1,7$ , отражающего повышенное содержание апо В-содержащих липопротеидов, оказалось, что сочетание мужского пола со всей совокупностью отклонений в показателях, вошедших в комплексный маркер, сопряжено с 6-кратным повышением риска наличия коронарного атеросклероза ( $GS > 0$ ): ОШ = 6,0, 95% ДИ 2,0–18,3;  $p < 0,001$ . Чувствительность этого комплексного маркера равна 87%, специфичность 45%, положительная прогностическая ценность составляет 93%. Аналогично, добавление коэффициента  $K > 1,7$  к комплексу показателей, позволяющему оценить риск выраженного атеросклероза коронарных артерий ( $GS \geq 35$ ), маркер свидетельствует о 4-кратном повышении такого риска: ОШ = 4,4, 95% ДИ 1,4–10,5;  $p = 0,007$ . Тест высокоспе-

цифичен (85%), т.е. позволяет отделить лиц, у которых риск атеросклероза относительно невелик, однако обладает довольно низкой чувствительностью (37%); его положительная прогностическая ценность достигает 70%.

Предложенные комплексные маркеры обладают удовлетворительными аналитическими характеристиками, однако позволяют выявлять либо лиц без атеросклеротического поражения коронарных артерий, либо пациентов с уже выраженным коронарным атеросклерозом.

Чтобы сформировать маркер для оценки риска субклинического поражения, был проведен анализ сочетаний биохимических показателей с данными клинико-инструментального обследования; на основании полученных данных был предложен новый показатель, названный интегрированным биомаркером (i-BIO). Каждому параметру, вошедшему в i-BIO, были присвоены баллы и построена шкала, с помощью которой оценивали вклад различных сочетаний. Баллы присваиваются от минимального (отсутствие изменений) в порядке возрастания до максимального (наличие выраженных изменений). Для каждого человека рассчитывается сумма баллов, которая и представляет собой индивидуальное значение i-BIO.

В состав i-BIO вошли мужской пол, визуальные маркеры, включая данные дуплексного сканирования сонных артерий: ТИМ, наличие и количество атеросклеротических бляшек, степень стеноза, а также показатели липидного профиля (уровень ТГ), параметры воспаления (вЧСРБ), содержание в крови глюкозы, концентрация маркера метаболизма висцеральной жировой ткани адипонектина, уровень фибриногена. Формирование балльной шкалы подробно описано в работе [42].

Анализ ROC-кривых для оценки наличия коронарного атеросклероза ( $GS > 0$ ) показал, что при значении интегрированного биомаркера i-BIO 0–4 баллов 83,8% пациентов не имеют коронарного атеросклероза или имеют субклинический атеросклероз ( $GS = 0–34$ ); при этом почти у половины (48,7%) коронарные артерии интактны ( $GS = 0$ ). При i-BIO = 5–8 баллов у 83,3% пациентов обнаруживается коронарный атеросклероз ( $GS > 0$ ) любой степени тяжести, а при величине i-BIO = 9–17 атеросклероз выявлен в 95% случаев и только 5% не имели поражений (ложноположительный тест). Анализ показал, что по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO  $\leq 4$  баллов, риск детекции коронарного атеросклероза любой степени тяжести ( $GS > 0$ ) при i-BIO  $> 4$  баллов выше в 7,3 раза, при i-BIO = 5–8 баллов выше в 5,1 раза, а при i-BIO  $\geq 9$  баллов — в 18 раз [41]. Риск выраженного поражения коронарных артерий ( $GS > 35$ ) при i-BIO  $\geq 9$  баллов в 3,1 раза выше, чем у пациентов с i-BIO  $< 9$  баллов, а при i-BIO = 5–8 баллов в 4,4 раза выше, чем у пациентов с i-BIO  $\leq 4$  баллов.

Стоит отметить, что поскольку интегрированный биомаркер рассчитывается на основании определения вполне доступных для применения в практическом здравоохранении показателей, его использование позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, дифференцируя пациентов на группы низкого (отсутствие клинических проявлений), умеренного (субклинический атеросклероз) и высокого (выраженный атеросклероз) риска развития ССЗ и их осложнений.

Таким образом, изучение различных сочетаний клинико-демографических, визуальных и биохимических/метаболических показателей, доступных практическому здравоохранению, а также формирование интегрированных биомаркеров и оценка их предиктивной способности, позволили предложить мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной (малоинвазивной) персонализированной детекции коронарного атеросклероза и его тяжести.

Очевидно, что любой новый маркер требует верификации (валидации) либо в проспективном исследовании, либо в одномоментных исследованиях на независимых когортах. Именно такая работа проводится в настоящее время. Верифицированный интегрированный биомаркер может быть использован для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза в наиболее ранней, доклинической стадии вплоть до ее перехода в стадию выраженных гемодинамически значимых стенозов с поражением одного или нескольких магистральных сосудов, и позволит выбрать адекватную тактику ведения и лечения пациента.

Обсуждая ситуацию с появлением и внедрением новых маркеров, создаваемых на основе последних

достижений, стоит отметить, что для полноценной интерпретации подавляющего количества данных требуется проведение биоинформационного анализа. В случае применения новых технологий и/или использования новых маркеров важно критически оценивать их преимущества и недостатки и учитывать возможные ограничения. Например, чувствительность того или иного теста может существенно влиять на характеристики диагностической панели, поэтому могут потребоваться более жесткие клинические и аналитические стандарты к получению биобразцов: условия сбора и хранения, обеспечивающие их надежность при определении традиционных биомаркеров могут оказаться недостаточными для ряда новых аналитов; более чувствительным может оказаться и влияние диеты или приема лекарственных препаратов. Наконец, применимость и ценность новых биомаркеров будет зависеть от их прогностической мощности по сравнению с традиционными факторами риска, воспроизводимости в различных когортах, а также стоимости их интеграции в клиническую практику.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность сотрудникам ФГБУ «НМИЦ ПМ», обеспечившим выполнение настоящего исследования, на основании которого подготовлен представленный обзор: Гавриловой Н. Е., Озеровой И. Н., Гумановой Н. Г., Климушиной М. В., Яровой Е. Б., а также Перовой Н. В. и Бойцову С. А. за плодотворное обсуждение полученных результатов и помощь в их интерпретации.

## Литература

- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;1(11):5-10. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;1(11):5-10.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Cardiovascular and other non-communicable disease in the countries of the Northern Dimension partnership in public health and social well-being: priorities and better prevention approaches. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):4-10. (In Russ.) Масленикова Г.Я., Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые и другие неинфекционные заболевания в странах, входящих в партнерство Северное Измерение в области здравоохранения и социального благополучия: выбор приоритетов и лучших методов их профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-4-10.
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *JACC*. 2017;1(70). doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis*. 2011;217:3-46.
- Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk reduction. *Circulation*. 2011;123:551-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912568.
- Hofer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. On behalf of the ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2015;36:2635-42. doi:10.1093/eurheartj/ehv236.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113:2335-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
- Koenig W. Integrating biomarkers: the new frontier? *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2010;242:117-23. doi:10.3109/00365513.2010.493427.
- Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol*. 2009;19(10):711-17.
- Dallmeier D, Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>) and lipoprotein(a) (Lp(a)). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(3):281-94. doi:10.1016/j.beem.2014.01.003.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9. doi:10.1056/NEJMoa055373.
- Hoefner DM. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
- Marcovina SM, Crea F, Davignon J, et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern Med*. 2007;261:214-34. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01734.x
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr, D'Agostino RB, Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-72. doi:10.1002/sim.2929.

15. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009;302:49-57. doi:10.1001/jama.2009.943.
16. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121:2388-97.
17. Merkulov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. M.: Media Medika. 2011; 100p. (In Russ.) Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика. 2011; 100 с.
18. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1983;51:606.
19. GavriloVA NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russ J Cardiol*. 2014;19(6):24-9. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал. 2014;19(6):24-9. doi:10.15829/1560-4071-2014-6-24-29
20. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43(9):1363-79.
21. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(Suppl 1):III2-7.
22. Srisawasdi P, Vanavanan S, Rochanawutanon M, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1509-15. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
23. Ragino Yul. Small dense subfractions of low-density lipoproteins and atherogenesis. *Rus J Cardiol*. 2004;9(4):84-90. (In Russ.) Рагино Ю. И. Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез. Российский кардиологический журнал. 2004;9(4):84-90.
24. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):221-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000067.
25. Afanasieva OI, Utkina EA, Vikhrova EB, et al. The presence of small dense low-density lipoprotein subfractions in human serum induce the accumulation of cholesterol by monocyte-like THP-1 cells. *J Atheroscl&Dyslipidemias*. 2018;1:39-46. (In Russ.) Афанасьева О. И., Уткина Е. А., Выхрова Е. Б. и др. Наличие мелких плотных липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови человека вызывает накопление холестерина моноцитоподобными клетками линии THP-1. Атеросклероз и дислипидемии. 2018;1:38-46.
26. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;24(414):215-24. doi:10.1016/j.cca.2012.09.010.
27. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brein JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem*. 2001;47(2):266-74.
28. Utkina EA, Afanasieva OI, Yezhov MV, et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiol Vestnik*. 2014;9(1):68-76. (In Russ.) Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В. и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. Кардиологический вестник. 2014;9(1):68-76.
29. Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. The application of lipoprint-system for analysis of sub-fractional spectrum of lipoproteins of blood serum. *Clin Labor Diagn*. 2016;61(5):271-5. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Использование Липопринт-системы для исследования субфракционного спектра липопротеидов сыворотки крови. Клинический журнал. 2016;61(5):271-5. doi:10.18821/0869-2084-2016-5-271-275.
30. Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Relationship of low densities lipoprotein subfractions with triglycerides level in patients with different grade of coronary arteries stenosis. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;2:33-7. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Связь субфракционного спектра липопротеидов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2014;2:33-7.
31. Ozerova IN, Metelskaya VA, GavriloVA NE. Subfractional profile of apo B-containing lipoproteins in men and women with coronary atherosclerosis treated by statins. *Atheroscl and Dyslipidemias*. 2018;2:17-24. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Гаврилова Н. Е. Субфракционный спектр apoB-содержащих липопротеинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом при терапии статинами. Атеросклероз и Дислипидемии. 2018;2:17-24.
32. GavriloVA NE, Metelskaya VA, Ozerova IN, et al. Specifics of subfractional spectrum of apolipoprotein B related lipoproteins in carotid or coronary atherosclerosis patients. *Russ J Cardiol*. 2016;21(10):64-70. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Озерова И. Н. и др. Особенности субфракционного спектра аполипопротеин В-содержащих липопротеидов у больных с каротидным и коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал. 2016;21(10):64-70. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-64-70.
33. Metelskaya VA, GavriloVA NE, Ozerova IN, et al. A new way to estimate the atherogenicity of apolipoprotein B-containing lipoproteins. Patent No 2601117; 06.10.2016. Bulletin of the Inventions. 2016;10. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Озерова И. Н. и др. Способ оценки атерогенности аполипопротеин В-содержащих липопротеидов. Патент на изобретение № 2601117 от 06.10.2016. Бюллетень изобретений. 2016;10.
34. Oravec S, Dukat A, Gavornik P, et al. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. Is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia? *Curr Med Chem*. 2014;21(25):2892-901. doi:10.2174/0929867321666140303153048.
35. Guzik TJ, Maglalat D, Korbuti R. Adipocytokines novel risk link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(4):505-28.
36. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772-83. doi:10.1038/nri1937.
37. Trujillo ME, Sherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*. 2006;27:762-78. doi:10.1210/er.2006-0033.
38. Gumanova NG, Klimushina MV, GavriloVA NE, Metelskaya VA. Combined markers of initial stages of coronary atherosclerosis. *Biomed Khim*. 2017;63(3):272-7. (In Russ.) Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Гаврилова Н. Е., Метельская В. А. Комбинированные маркеры начальной стадии атеросклероза коронарных артерий. Биомедицинская химия. 2017;63(3):272-7. doi:10.18097/PBMC20176303272.
39. Gumanova NG, GavriloVA NE, Chernushevich OI, et al. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sex-dependently associated with extent of coronary atherosclerosis. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):239-45. doi:10.1080/1354750X.2016.1201539.
40. Metelskaya VA, GavriloVA NE, Gumanova NG, et al. Combination of visual and metabolic markers in assessment of probability of presence and severity of atherosclerosis of coronary arteries. *Kardiologija*. 2016;56(7):47-53. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Гуманова Н. Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. Кардиология. 2016;56(7):47-53. doi:10.18565/cardio.2016.7.47-53.
41. Kashtanova EV, Polonskaya YaV, Yakovina IN, et al. Development of a calculator for laboratory diagnosis of the risk of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;4:62-8. (In Russ.) Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Яковина И. Н. и др. Разработка калькулятора для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4:62-8.
42. Metelskaya VA, GavriloVA NE, YarovaYA EA, Boytsov SA. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russ J Cardiol*. 2017;22(6):132-8. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. А., Бойцов С. А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.

# ФОРСИГА®

## препарат №1 среди iSGLT2 для пациентов с СД 2 типа по мнению эндокринологов России<sup>2</sup>



### ГЛЮКОЗА УХОДИТ, РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



Значимое снижение HbA1c<sup>1</sup>



Стабильное снижение массы тела<sup>1\*</sup>



Снижение артериального давления<sup>1\*</sup>

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА®. Регистрационный номер: ЛП-4002596. Торговое название: Форсига® (Forsiga®). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит:** дапаглифлозин пролонгированного действия 5 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, титана диоксид, магния стеарат, оболочка желатиновая. **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:** дапаглифлозин пролонгированного действия 10 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка желатиновая. **Описание:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с равной стороной «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. **Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.** Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с равной стороной «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ: A10BX09. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин – мощный (константа ингибирования (K<sub>i</sub>) 0,55 нМ), селективный обратный ингибитор натрий-глюкозного кораспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозит почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает ее реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям, для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, добавления к терапии метформина, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, 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. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «опьяняющие» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острой заболевания (таким как желудочно-кишечные заболевания). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** почечная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностики беременности терапии дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** 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 сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с метформин) или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига® с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего 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 дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Крайний обзор профиля безопасности. Общая частота развития нежелательных явлений (крайней степени тяжести) у пациентов, принимающих дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сопоставима в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головоболение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базисной терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительность до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была сопоставима с частотой развития эпизодов легкой гипогликемии в группе плацебо, в то время как частота развития эпизодов тяжелой гипогликемии отменяла больше высокую частоту гипогликемии. Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/100), нечасто (≥1/1000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях.** **Инфекции и инвазии.** Часто: вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей. **Нечасто:** вульвовагинальный зуд. **Нарушения метаболизма и питания.** **Очень часто:** гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** **Нечасто:** запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** **Нечасто:** повышенное потоотделение. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.** **Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.** **Часто:** дисурия, полиурия. **Нечасто:** инконтинент. **Лабораторные и инструментальные данные.** **Часто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 лет выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определяется в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого гипонатриемия на ивертал ОТС. Частота развития гипогликемии была сопоставима с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, применявших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была незначительно выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была сопоставима с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ ПРАВИЛЬНО УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследованиями по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 5 перфорированных блистеров в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены прозрачными бесцветными стикерами на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесены рисунки в виде желтой звезды. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°C, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не принимать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

<sup>1</sup> При недостаточной компенсации гликемии (HbA1c > 7,5%) на монотерапии (метформин) рекомендовано добавление второго сахароснижающего препарата.  
<sup>2</sup> Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (врач-эндокринолог, фармацевтический работник). Не является противопоказанием. Предназначен для ознакомления, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ССЫЛКИ:  
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-4002596 от 21/08/2014;  
2. Номинации и победители премии Russia Pharma Awards [Электронный ресурс] <http://awards.doktoranabote.ru/2017/#ec3648213781.010.1093/euheart/ehw106.Ерш2016.Май23>.  
3. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск, Москва, 2017

