

Зюбанова И. В., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Манукян М. А., Пекарский С. Е., Личикаки В. А., Шалишев И. Г., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А.
ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

<i>Цель</i>	Изучение функционального состояния симпатико-адреналовой системы, оцениваемое по уровню бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) в течение 2 лет после ренальной денервации (РД) у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ), и определение связи данного показателя с отдаленной антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью инвазивного лечения.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 48 больных (средний возраст 57,2±8,7 года, 18 мужчин) с РАГ, получающие стабильную антигипертензивную терапию. Изучены уровни среднесуточного систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также уровень бета-АРМ исходно, через 7 дней и 2 года после РД. Определение бета-АРМ основано на торможении гемолиза эритроцитов, помещенных в гипосмотическую среду, с помощью добавления бета-адреноблокатора. Последний, связываясь с бета-адренорецепторами мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение. Увеличение значения бета-АРМ отражает уменьшение количества функционально активных бета-адренорецепторов на мембранах эритроцитов на фоне длительной симпатической гиперактивации.
<i>Результаты</i>	Уровни среднесуточного АД за 2 года наблюдения снизились со 160,4±16,0/88,1±14,6 до 145,3±19,3/79,4±13,6 мм рт. ст. (p=0,000). Через 7 дней уровень бета-АРМ уменьшился в группе ответивших на РД (p=0,028), у которых уровень АД через 2 года снизился на 10 мм рт. ст. и более, а в группе не ответивших на РД уровень бета-АРМ не изменился. Значения данного показателя через неделю коррелировали с динамикой САД и ДАД (r=-0,54; p<0,05), а также с массой миокарда левого желудочка – ММЛЖ (r=-0,36; p<0,05) через 2 года наблюдения, а дельта бета-АРМ через 1 нед была взаимосвязана с уровнем ренина в отдаленном периоде (r=-0,44; p<0,05). Через 2 года наблюдалось повышение уровня бета-АРМ в обеих группах.
<i>Заключение</i>	Снижение уровня бета-АРМ через 7 дней после РД свидетельствует об эффективности процедуры и позволяет ожидать клинически значимого снижения АД и ММЛЖ в отдаленные сроки после оперативного лечения. Через 2 года после вмешательства наблюдается увеличение уровня бета-АРМ, а снижение АД происходит, вероятно, по другим механизмам.
<i>Ключевые слова</i>	Ренальная денервация; адренореактивность; антигипертензивный эффект ренальной денервации; прогнозирование отдаленных результатов ренальной денервации
<i>Для цитирования</i>	Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Manukyan M.A., Pekarskiy S.E., Lichikaki V.A. et al. Erythrocyte Membranes Beta-Adrenoreactivity Changes After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension, Relationship With Antihypertensive and Cardioprotective Intervention Efficacy. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(8):32–39. [Russian: Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Личикаки В.А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):32–39].
<i>Автор для переписки</i>	Зюбанова Ирина Владимировна. E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Симпатическая денервация почечных артерий (ПА) в настоящее время является наиболее изученным методом инвазивного лечения при резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертензии (РАГ) [1]. Механизмом терапевтического эффекта ренальной денервации (РД) считается модуляция активности симпатико-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы (РААС), в частности, уменьшение их влияния на почки посредством радиочастотной деструкции регионарного симпатического сплетения, расположенного по ходу ПА.

Процедура сопровождается выраженным снижением артериального давления (АД) [2, 3] и комплексом плейотропных эффектов [4]. Однако, как известно, эффектив-

ность метода не стопроцентная. Для решения проблемы отбора больных предлагается выполнение исходного более детального их обследования для выявления симптоматических форм и псевдорезистентности [5, 6]. В настоящее время разработан способ отбора пациентов для выполнения процедуры РД и получения выраженного антигипертензивного эффекта, учитывающий, помимо исходного уровня АД, уровень бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) [7]; кроме того, возможно прогнозирование краткосрочного эффекта процедуры по изменению уровня бета-АРМ через 7 дней после вмешательства [8].

Ввиду того что РАГ представляет крупную проблему современного здравоохранения, сохранение отдаленной эффективности РД может существенно снизить социально-экономический ущерб, связанный с высоким уровнем АД и риском развития сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов. Тем не менее прогнозированию отдаленных результатов вмешательства пока не уделялось должного внимания. Кроме того, в отдаленные сроки не проводилась оценка активности САС, играющей важную роль как в патогенезе РАГ, так и в поражении органов-мишеней, в том числе формировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Неотъемлемой частью САС являются бета-адренорецепторы, количество и чувствительность которых могут изменяться в зависимости от частоты и интенсивности воздействия на них катехоламинов. Сила ответа на адренергический стимул, определяемая как адренореактивность, может быть оценена, в частности, методом, разработанным Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской [9], основанным на ингибировании осмозиса эритроцитов с помощью бета-адреноблокатора. При этом уровень бета-АРМ будет увеличиваться в ответ на уменьшение количества функционально активных бета-адренорецепторов на поверхности клеток, отражая системную активность САС. Следует отметить, что измерение бета-АРМ нашло клиническое применение для оценки десенситизации адренорецепторов при остром инфаркте миокарда [10], прогрессировании хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде [11], а также при лечении соталолом больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [12].

В основу настоящего исследования легла гипотеза о том, что РД изменяет адренореактивность клеточных мембран, что тесно связано с реализацией отдаленной антигипертензивной и кардиопротективной эффективности данной процедуры.

Цель

Изучить функциональное состояние САС, оцениваемое по уровню бета-АРМ, в течение 2 лет после РД у больных РАГ и определить связь данного показателя

с отдаленной антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью инвазивного лечения.

Материал и методы

В исследование включены 48 пациентов, наблюдавшихся в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в рамках научной темы «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений» (госрегистрация: № АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017), завершивших двухлетний этап наблюдения. Исследование выполняли в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), одобрено комитетом по биомедицинской этике. Представленная работа является подразделом исследования, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov № NCT02667912 и № NCT01499810. Перед включением каждый пациент подписал форму информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины моложе 80 лет с эссенциальной АГ; РАГ (согласно действующим национальным рекомендациям) [13].

Критерии исключения: хроническая болезнь почек IV–V стадии; диаметр ПА менее 3 мм либо распространенное поражение ПА; анафилактические реакции на рентгенконтрастные препараты в анамнезе; высокий риск развития осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний.

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более в максимально переносимых дозах, в 100% случаев включавшую диуретик. Приверженность к лечению оценивали со слов пациента.

Основные параметры клинической характеристики пациентов представлены в табл. 1.

РД выполняли в рентгеноперационной НИИ кардиологии с помощью эндокардиального катетера MarinR 5F (n=7) и системы Symplicity Flex 4F (n=36) либо Spyrul (n=5).

Клинико-лабораторное обследование проводили исходно и через 2 года после оперативного лечения. Суточное мониторирование АД (СМАД) и определение бета-АРМ осуществляли также на 7-е сутки после РД. СМАД выполняли с помощью системы автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Стандартное эхокардиографическое исследование осуществляли на ультразвуковой системе экспертного класса в соответствии со стандартным протоколом из парастернального и апикального доступов.

Уровень ренина определяли методом иммуноферментного анализа наборами для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International; нормальными считали значения, не превышающие 31,2 пг/мл.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Мужской пол, абс. (%)	18 (37,5)
Возраст, годы (M±SD)	57,2±8,7
Продолжительность АГ, годы (M±SD)	23,2±11,3
Количество антигипертензивных препаратов (M±SD)	4,1±1,0
Прием бета-адреноблокаторов, абс. (%)	34 (70,8)
Индекс массы тела, г/м ² (M±SD)	34,6±4,8
ГЛЖ, абс. (%)	43 (89,6)
ММЛЖ, г (M±SD)	260,6±69,5
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	23 (47,9)
ИБС, абс. (%)	26 (54,2)
Инфаркт миокарда/ реваскуляризация в анамнезе, абс. (%)	12 (25)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6 (12,5)
рСКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	79,2±16,6
САД-24, мм рт. ст. (M±SD)	160,4±16,0
ДАД-24, мм рт. ст. (M±SD)	88,1±14,6

АГ – артериальная гипертензия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление.

Образцы крови для определения уровня бета-АРМ брали утром натощак. Бета-АРМ определяли с использованием наборов реагентов БЕТА-АРМ-АГАТ. Принцип метода основан на торможении гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду. Торможение гемолиза достигается добавлением к опытной пробе бета-адреноблокатора 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида, который, связываясь с бета-адренорецепторами мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение в гипоосмотическом буфере. За норму в исследовании были приняты рекомендованные производителем набора границы уровня бета-АРМ от 2 до 20 усл. ед. Величина бета-АРМ >20 усл. ед. указывала на уменьшение количества бета-адренорецепторов на мембране эритроцитов [9].

Таблица 2. Изменения уровня АД через 2 года после РД в группах ответивших и не ответивших на лечение

Показатель	Срок обследования	Ответившие на РД (n=34)	Не ответившие на РД (n=14)	p*
САД-24, мм рт. ст.	Исходно	162,9±14,2	154,4±18,8	>0,05
	1 нед	151,6±12,0; p=0,001	150,9±12,9; p=0,086	>0,05
	2 года	138,7±13,9; p=0,000	161,2±21,6; p=0,020	0,000
ΔСАД-24, мм рт. ст.	2 года	24,2±14,2	-6,9±9,7	0,000
ДАД-24, мм рт. ст.	Исходно	90,7±14,5	81,9±13,4	>0,05
	1 нед	84,7±13,0; p=0,047	83,9±12,2; p=0,630	>0,05
	2 года	77,3±12,8; p=0,000	84,4±14,6; p>0,05	>0,05
ΔДАД-24, мм рт. ст.	2 года	13,4±9,4	-2,4±7,3	0,047

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); p – уровень статистической значимости для оценки динамики показателя внутри группы; p* – для сравнения групп ответивших и не ответивших на РД. САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; РД – ренальная денервация.

Первичной конечной точкой оценки эффективности РД служило снижение уровня среднесуточного систолического АД (САД); в качестве вторичных конечных точек учитывали снижение диастолического АД (ДАД), регресс ГЛЖ, изменения лабораторных показателей.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10,0. Гипотезу о гауссовом распределении проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения выборки данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), а сравнение данных – с помощью t-критерия Стьюдента. В отсутствие согласия с нормальным законом распределения данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q₁; Q₃], для определения достоверности межгрупповых различий использовали критерий Манна–Уитни, для оценки динамики показателей – тест Вилкоксона. Дельту (Δ) параметра рассчитывали как разность исходного значения и значения, полученного в динамике. При анализе качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Оценку корреляций осуществляли с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия величин оценивали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Средние САД/ДАД через 2 года составили 145,3±19,3/79,4±13,6 мм рт. ст. соответственно (p=0,000), ΔСАД 15,1±19,3 мм рт. ст. и ΔДАД 8,8±11,4 мм рт. ст. Пациенты ретроспективно были разделены на группы ответивших на РД, у которых уровень среднесуточного САД через 2 года уменьшился на 10 мм рт. ст. и более (n=34; 70,8%), и не ответивших на РД, у которых АД снизилось незначительно либо увеличилось (n=14; 29,2%). Изменения АД в исследуемых группах представлены в табл. 2.

Согласно представленным в табл. 2 данным, в группе ответивших на РД наблюдалось снижение САД и ДАД в динамике наблюдения. При этом снижение АД через 1 нед

Таблица 3. Изменения ММЛЖ и уровня ренина через 2 года после РД в общей группе, группах ответивших и не ответивших на РД

Показатель	Срок обследования	Все пациенты (n=48)	Отвечившие на РД (n=34)	Не ответившие на РД (n=14)	p*
ММЛЖ, г	Исходно	244,0 [215,0; 299,0]	234,0 [202,0; 270,0]	279,0 [235,0; 259,0]	0,023
	2 года	241,5 [211,5; 269,6]	232,0 [208,0; 253,0]	293,5 [241,0; 360,0]	0,005
Δ ММЛЖ, г	2 года	5 [-16,0; 31,5]	4,5 [-14,0; 23,0]	13,0 [-18,0; 32,0]	>0,05
Ренин, пг/мл	Исходно	15,8 [10,2; 22,0]	15,8 [12,2; 22,0]	15,7 [9,8; 32,9]	>0,05
	2 года	4,9 [0,8; 33,4]	6,4 [0,9; 35,3]	4,9 [0,8; 31,5]	>0,05
Δ ренина, пг/мл	2 года	8,3 [-11,9; 13,4]	8,3 [-13,4; 13,4]	4,6 [-11,9; 12,4]	>0,05

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q₁; Q₃]. p* – для сравнения групп ответивших и не ответивших на РД; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; РД – ренальная денервация.

Таблица 4. Изменения уровня бета-АРМ (усл. ед.) после РД в общей группе, группах ответивших и не ответивших на лечение

Срок обследования	Все пациенты (n=48)	Отвечившие на РД (n=34)	Не ответившие на РД (n=14)	p*
Исходно	43,8±19,9	43,5±20,3	43,1±19,5	>0,05
1 нед	40,5±17,0; p>0,05	36,2±16,7; p=0,028	51,0±14,5; p>0,05	0,020
Δ 1 нед	3,4±19,3	8,1±17,4	-6,6±22,0	0,044
2 года	55,3±19,0; p=0,008	54,4±18,0; p=0,060	57,2±22,1; p=0,050	>0,05
Δ 2 года	-8,9±27,2	-9,3±31,0	-5,3±18,7	>0,05

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); p – для оценки динамики показателя в группе; p* – для сравнения групп ответивших и не ответивших на лечение. РД – ренальная денервация; бета-АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

не служило показателем сохранения эффекта через 2 года (p>0,05). У не ответивших на РД исходно наблюдались чуть более низкие (статистически незначимые, p>0,05) уровни САД и ДАД и отрицательная динамика в отдаленном периоде со значительным повышением среднесуточного САД.

У 89,6% пациентов исходно диагностирована ГЛЖ. Изменения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оказались статистически незначимыми (табл. 3). При этом у не ответивших на РД, как исходно, так и в отдаленном периоде, ММЛЖ оказалась больше и имела наклонность к дальнейшему росту.

Результаты, отражающие уровни ренина и бета-АРМ у пациентов сформированных групп, представлены в табл. 3 и 4 соответственно. Видно, что несмотря на отчетливый тренд к снижению, динамика активности ренина как в общей группе больных, так и в группах ответивших и не ответивших на РД, оказалась статистически незначимой (p>0,05), что объясняется большой вариабельностью значений данного показателя. Межгрупповые различия также не выявлены.

В общей группе больных через 7 дней после вмешательства наблюдалась тенденция к снижению адренореактивности, а через 2 года – существенное ее повышение. При сравнении исходных и отдаленных (через 2 года) значений бета-АРМ в группах ответивших и не ответивших на РД отличий не выявлено. При этом в группе ответивших на РД наблюдается отчетливое снижение показателя через 1 нед и, напротив, нарастание его в группе не ответивших на РД. Таким образом, документировано отличие недельного уровня

бета-АРМ в зависимости от антигипертензивной эффективности оперативного лечения в отдаленном периоде.

Кроме того, выявлены корреляции между уровнем бета-АРМ через 1 нед после РД и САД через 2 года (r=0,42; p<0,05; рис. 1, А), а также обратная корреляция со степенью снижения САД и ДАД (ΔСАД и ΔАД) в отдаленные сроки (r=-0,54; p<0,05; рис. 1, Б). Это означает, что чем меньше бета-АРМ через 1 нед после вмешательства, тем больше снижение АД в отдаленные сроки можно ожидать.

Кроме того, выявлена умеренная отрицательная корреляция уровня бета-АРМ на сроке наблюдения 7 сут с ΔММЛЖ через 2 года (r=-0,36; p<0,05), что отражает зависимость регресса ГЛЖ в отдаленные сроки от бета-АРМ непосредственно после вмешательства (см. рис. 1, В).

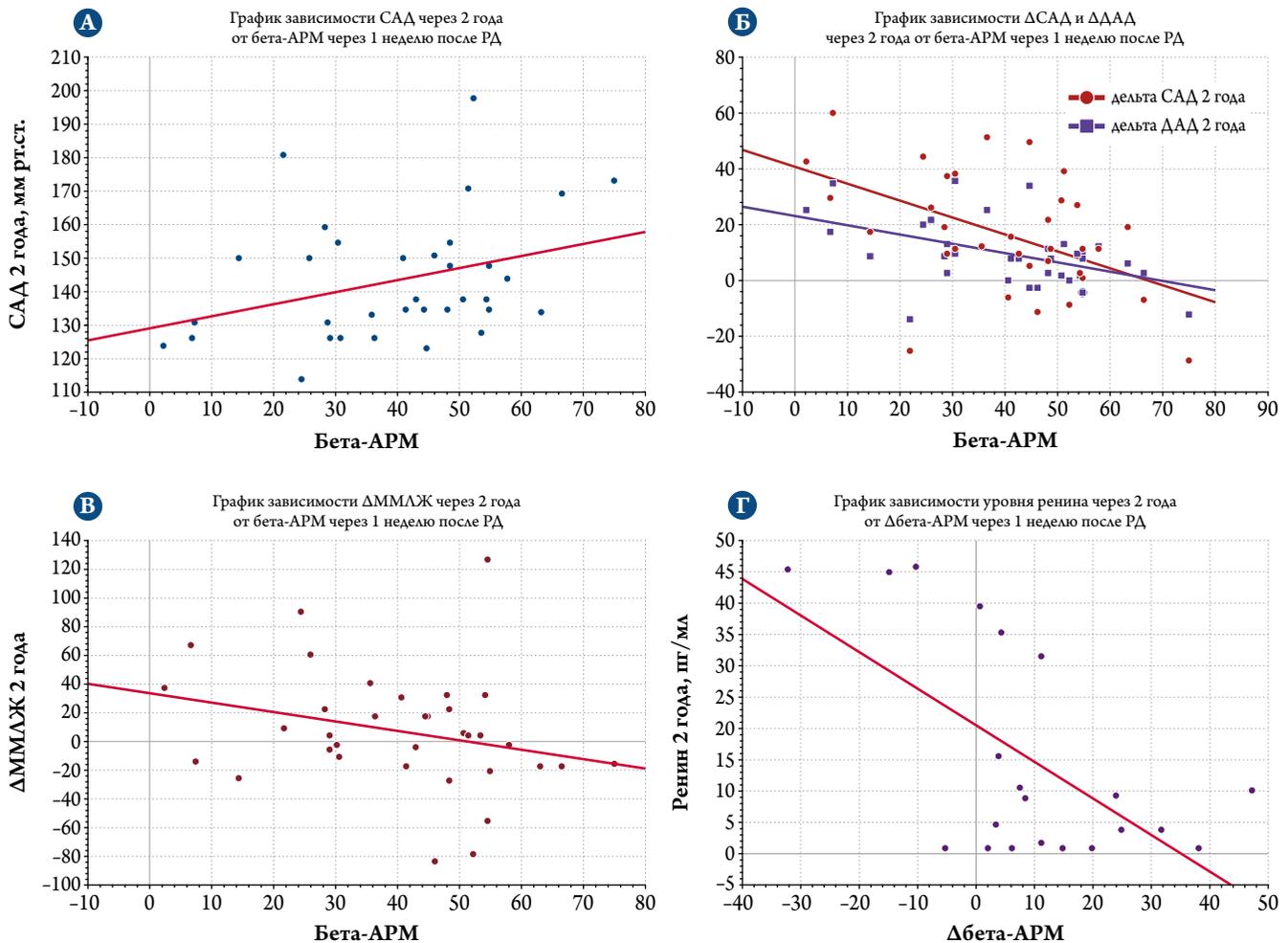
Степень снижения адренореактивности оказалась также связанной с изменениями уровня ренина через 2 года. Так, уровень Δбета-АРМ через 7 дней коррелировал с уровнем ренина через 2 года (r=-0,44; p<0,05; см. рис. 1, Г). Это значит, что чем больше снизилась адренореактивность после вмешательства, тем ниже уровень ренина в отдаленном периоде.

Обсуждение

Пациенты, страдающие РАГ, входят в группу очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и нуждаются в постоянном наблюдении и активном лечении.

То, что гиперсимпатикотония является ключевым фактором патогенеза РАГ, давно не вызывает сомнений

Рисунок 1. Корреляция уровня бета-АРМ через 7 дней после РД со среднесуточным САД (А), с динамикой среднесуточных САД и ДАД (Б), со снижением ММЛЖ (В) и с уровнем ренина (Г) через 2 года



[14]. В связи с этим метод симпатической денервации ПА представляется патофизиологически обоснованным. Тем не менее метод оказывается эффективным в отношении снижения АД не у всех пациентов, и по данным литературы, число не ответивших на радиочастотную денервацию почек, достигает 37% [15]. Таким образом, актуально выявление факторов, сопряженных с реализацией антигипертензивного эффекта вмешательства.

Как известно, антигипертензивный эффект инвазивного лечения зачастую развивается не сразу. Это связано с тем, что после ослабления симпатической стимуляции происходит постепенная нормализация работы почек, сопровождающаяся снижением активности РААС, снижением реабсорбции натрия, повышением диуреза. Прекращение задержки жидкости закономерно приводит к снижению уровня АД. При этом более быстрые механизмы ответа САС на вмешательство отследить сложнее. Мы предпринимали попытку оценки статуса САС при помощи определения содержания метанефрина и норметанефрина в суточной моче, однако не получили однозначных результатов. Помимо концентраций катехо-

ламинов, не меньшее значение имеют количество и функциональное состояние одного из важнейших звеньев САС – адренорецепторов. Поскольку под влиянием длительной усиленной стимуляции катехоаминами у пациентов с АГ происходит компенсаторная их десенситизация, уровни бета-АРМ у них возрастают. Причем, по данным литературы, у больных РАГ бета-АРМ возрастает даже в большей степени, чем у пациентов с контролируемым течением заболевания: у 100% обследуемых больных показатели адренореактивности превышали определенный авторами метода нормальный диапазон значений [9].

Антигипертензивная эффективность операции, по всей вероятности, зависит от «полноты» денервации, т.е. степени повреждения почечных нервов посредством радиочастотных воздействий. Однако зачастую быстрое постоперационное снижение АД не происходит из-за особенностей механизма терапевтического действия. Так, в нашем исследовании отсутствовала связь между снижением АД через 1 нед и сохранением антигипертензивного эффекта через 2 года после вмешательства. При этом прогнозировать отдаленные эффекты РД нам

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СНИЖАЕТ СС РИСК НА 31%¹



ФЕНОФИБРАТ
(ТРАЙКОР®), %



ТРАЙКОР® НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ТГ^{1,2}

Трайкор®, 145 мг. Международное непатентованное наименование: фенофибрат. Регистрационный номер: ЛСР-002450/08. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. Фармакодинамика: В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20-25% и триглицеридов на 40-55% и повышает концентрацию ЛПВП-холестерина на 10-30%. Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию ЛПВП-холестерина и триглицеридов, применение препарата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипотеинемию, например, при сахарном диабете 2-го типа. Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии (3,6% по сравнению с 5,2%, P=0,0003) в исследовании FIELD. Показания к применению: гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип **IIa**, **IIb**, **III**, **IV**, **V** по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипотеинемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипотеинемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). Противопоказания: повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени - класс С по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кеторофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственным продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией. С осторожностью*: у пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: фертильность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют. Беременность. Потенциальный риск для человека не известен. Поэтому применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Период грудного вскармливания. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы*: необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор® 145 мг. Трайкор® 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Взрослые. По одной таблетке препарата Трайкор® 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты без нарушения функции почек. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Побочное действие: признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз; повышение уровня гомоцистеина в крови. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*: специфический антитокс не известен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения функции почек во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического воздействия на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C9, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих препаратов. Особые указания*: Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность: Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симвастатином. Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ) ≥ 2.3 ммоль/л и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ≤ 0.88 ммоль/л), продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31% в группе комбинации фенофибрата с симвастатином по сравнению с группой монотерапии симвастатином. Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночного» трансаминаза, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор®. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор®. Мышцы: при приеме препарата Трайкор® и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипонатриемии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, мишшечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор® 145 мг необходимо прекратить. Почечная функция: в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50% выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина на первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Трайкор® 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения). Условия отпуска*: отпускают по рецепту.* Полная информация представлена в инструкции по применению. СИП от 08.10.2020 г. на основании ИМП от 24.09.2020 г.

ОХ — общий холестерин, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, СС — сердечно-сосудистый.
1. Keating G. M., Croom K. F., Fenofibrate. A Review of Its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus. Drugs 2007; 67 (1): 121–153. 2. Fehrer M. D., Cadek M., Faxon J., Cox A., Packard C. J. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. Diabetes Metab Res Rev. 1999; 15: 395–9.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280, факс: (4 95) 258-42-81, www.ru.abbott



позволяет ответ САС, возникающий уже в течение 7 дней после операции и отражающийся в снижении бета-АРМ.

Ранее было показано, что снижение адренореактивности через 7 дней после вмешательства служит предиктором снижения АД через 6 мес после РД [8]. В настоящем исследовании мы видим корреляции уровня бета-АРМ через 1 нед не только со степенью снижения САД и ДАД через 2 года, но и со снижением ММЛЖ и уровня ренина в отдаленном периоде. Последние два показателя, по всей вероятности, взаимосвязаны. Ранее результаты собственных исследований выявили корреляции динамики уровня ренина и ММЛЖ у пациентов после РД [16]. Торможение эфферентной стимуляции бета-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почки, вызванное денервацией почечных нервов, приводит к снижению выделения ренина. Процесс формирования ГЛЖ в свою очередь является мультифакторным, и помимо нагрузки давлением, ассоциирован с повышением активности САС и РААС [17].

Таким образом, проведя ретроспективное сравнение динамики бета-АРМ у ответивших и не ответивших на РД, мы установили, что большее снижение адренореактивности в ближайший после оперативного вмешательства период ассоциируется с более выраженным антигипертензивным и кардиопротективным эффектами через 2 года после процедуры. Такое снижение бета-АРМ может быть индикатором симпатолитического эффекта РД и свидетельствовать об ее эффективности. В этом контексте можно также предположить, что причиной слабого антигипертензивного эффекта или даже его отсутствия служит недостаточная «полнота» денервации. Однако для подтверждения этих предположений необходимы дополнительные исследования.

Вместе с тем снижения бета-АРМ в отдаленном периоде не происходит. Наоборот, отмечается рост данного показателя, причем уже независимо от уровня АД. Вследствие того что РД блокирует региональную симпатическую систему почек, реакция центрального отдела может быть 2 типов: блокада эфферентной стимуляции функции почек должна вызывать компенсаторное повышение центральной активности для поддержания этой функции, блокада афферентной стимуляции – снижение центральной активности (уменьшение раздражающего воздействия). Результирующий эффект определяется соотношением данных реакций. Кроме того, снижение АД

активирует барорефлекс, который дополнительно стимулирует центральный отдел симпатической части вегетативной нервной системы. Вероятно, снижение АД в отдаленном периоде происходит уже благодаря другим механизмам, на что указывает связь отдаленной динамики бета-АРМ и ренина; это требует, однако, дальнейшего изучения.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании отсутствовали различия как исходных показателей, так и динамики уровня бета-АРМ у пациентов в зависимости от приема ими бета-адреноблокаторов. Это объясняется, вероятно, стабильностью терапии на всем протяжении наблюдения. Однако наше исследование ограничено тем, что оценка приверженности к антигипертензивной терапии проводилась со слов пациента.

Заключение

Снижение уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов через 7 дней после ренальной денервации свидетельствует об эффективности вмешательства и сопоставимо с выраженностью антигипертензивного и кардиопротективного эффектов через 2 года после его проведения.

В отдаленном периоде происходит увеличение бета-адренореактивности мембран эритроцитов как в группе не ответивших, так и в группе ответивших на ренальную денервацию, коррелирующее со снижением уровня ренина.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам НИИ кардиологии Томского НИМЦ: Рябовой Т.Р., ст.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики; Гусаковой А.М., н.с. клинико-диагностической лаборатории; Баеву А.Е., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Госзадания НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, Kandzari DE, Tsioufis KP, Townsend RR et al. Renal Denervation for Treating Hypertension: current scientific and clinical evidence. JACC: Cardiovascular Interventions. 2019;12(12):1095–105. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.02.050
2. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaja A.Yu., Pekarsky S.E. Changes in ambulatory blood pressure monitoring data after renal de-

nervation: 12-month follow-up. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2015;30(3):41–4. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е. Изменения показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения. Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск). 2015;30(3):41-4]

3. Savelyeva N.Yu., Zherzhova A.Yu., Mikova E.V., Gapon L.I., Kolunin G.V., Krinochkin D.V. Radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension: 3 years of observation experience. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):65–9. [Russian: Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Микова Е.В., Гапон Л.И., Колунин Г.В., Криночкин Д.В. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертензией: трехлетний опыт наблюдения. Системные гипертензии. 2019;16(4):65-9]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190596
4. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S. et al. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2019;34(4):118–27. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С. и др. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск). 2019;34(4):118-27]. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127
5. Frolova E.V., Vachev A.N., Morkovskikh N.V., Korytsev V.K. Selection of Patients with Resistant Arterial Hypertension for the Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation. *Kardiologiya*. 2019;59(4):21–5. [Russian: Фролова Е.В., Вачев А.Н., Морковских Н.В., Корытцев В.К. Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации. Кардиология. 2019;59(4):21-5]. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10234
6. Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Khomenko E.A., Romanova M.P., Mamchur I.N., Trishkina N.N. Selection of patients with resistant arterial hypertension for renal denervation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):80–8. [Russian: Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Романова М.П., Мамчур И.Н., Тришкина Н.Н. Отбор больных резистентной артериальной гипертензией для выполнения ренальной денервации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):80-8]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-80-88
7. Ripp T.M., Rebrova T.Yu., Mordovin V.F., Afanasiev S.A., Pekarskiy S.E., Semke G.V. et al. Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denervation. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):14–8. [Russian: Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Критерии отбора пациентов с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. Терапевтический архив. 2016;88(8):14–8]. DOI: 10.17116/terarkh20168814-18
8. Rebrova T.Yu., Ripp T.M., Afanasiev S.A., Mordovin V.F., Muslimova E.F. Possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):10–3. [Russian: Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Муслимова Е.Ф. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции. Терапевтический архив. 2016;88(8):10-3]. DOI: 10.17116/terarkh20168810-13
9. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and cardiovascular system. -M.: Medicine;2003. - 160 p. [Russian: Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Аддренореактивность и сердечно-сосудистая система. -М: Медицина, 2003. - 160с]. ISBN 978-5-225-04337-7
10. Vorobyova D.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Ryabov V.V. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):37–43. [Russian: Воробьева Д.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ аддренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):37-43]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3735
11. Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):20–5. [Russian: Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-аддренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):20-5]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407
12. Borisova E.V., Afanasyev S.A., Rebrova T.Yu., Kisteneva I.V., Batalov R.E., Popov S.V. A change in adrenal responsiveness in sotalol-treated patients with paroxysmal atrial fibrillation depending on autonomic nervous system tone. *Therapeutic Archive*. 2016;88(1):35–9. [Russian: Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кистенева И.В., Баталов Р.Е., Попов С.В. Изменение аддренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. Терапевтический архив. 2016;88(1):35-9]. DOI: 10.17116/terarkh201688135-39
13. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
14. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A. Resistant Hypertension. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25(1):173–83. DOI: 10.17219/acem/58998
15. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *The Lancet*. 2017;390(10108):2160–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X
16. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):423–32. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):423-32]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432
17. Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Talantseva M.S., Bagaeva Z.V., Pronina E.V., Zobnina M.P. et al. Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin-aldosterone system: AT1-receptor blockers are in the focus. *Systemic Hypertension*. 2013;10(1):88–96. [Russian: Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Таланцева М.С., Багаева З.В., Пронина Е.В., Зобнина М.П. и др. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов. Системные гипертензии. 2013;10(1):88-96]. DOI: 10.26442/SG28961