

Федеральное агентство научных организаций
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»



Научно-исследовательский институт кардиологии

Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М.,
Личикаки В.А., Кузьмичкина М.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В.
Баев А.Е., Сусллова Т.Е., Гусакова А.М., Гапон Л.И., Савельева Н.Ю.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по новой медицинской технологии**

**«Способ лечения больных сахарным диабетом 2-го типа в
сочетании с тяжёлыми формами артериальной гипертензии»**

Томск 2016

1. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

1.1 Аннотация

Настоящая медицинская технология разработана с целью улучшения гликемического контроля у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и резистентной артериальной гипертензии (РАГ).

Суть данной технологии заключается в применении ренальной денервации, которая на фоне значимого и стабильного антигипертензивного эффекта позволяет достигнуть улучшения гликемического контроля и уменьшить инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне резистентной АГ. Более выражено этот эффект реализуется при снижении среднесуточного артериального давления на 10 и более мм рт. ст. от исходных значений. Отличительной особенностью данной технологии является одномоментное нефармакологическое воздействие на АД и гликемический статус.

Разработка метода лечения сахарного диабета на фоне резистентной АГ является абсолютной новым направлением, не имеющим российских или зарубежных аналогов. Применение данной технологии способно значительно повысить эффективность лечения сахарного диабета в клинической практике. Данная технология не имеет аналогов и прототипов в мире.

Масштаб новизны технологии (**1 - новая отраслевая технология в мире (открытия, изобретения)**, 2 - новая технология для отрасли в стране, 3 - новая технология для учреждения-исполнителя)

Уровень новизны технологии (1 - радикальная, **2 - улучшающая**)

Метод оказания медицинской помощи (**1 - инвазивный**, 2 - неинвазивный)

Информация о внедрении медицинской технологии

Информация о внедрении медицинской технологии	Внедрена в лечебно-диагностический процесс клиники НИИ кардиологии (акт внедрения № 17 от 20.10.2016)
---	---

1.2 Введение

Сахарный диабет (СД) - один из ведущих кардиоваскулярных факторов риска, частота которого в мире неуклонно растёт. Несмотря на достаточно большой арсенал сахароснижающих средств, эффективно контролировать гипергликемию удаётся не более 30% пациентов, что обосновывает необходимость поиска новых возможностей коррекции нарушений углеводного обмена.

Важно отметить, что СД в 50-70% случаев сочетается с АГ, что ассоциируется с ещё более значимым возрастанием кардиоваскулярной смертности. Особую прогностически неблагоприятную группу больных представляют собой пациенты с резистентными формами АГ (РАГ).

Патофизиологической основой частого сочетания СД и РАГ служит хроническая симпатическая гиперактивация, стимулирующая механизмы

повышения АД при активном участии нервных волокон, расположенных в адвентиции почечных артерий, а также приводящая к гипергликемии и инсулинорезистентности. Ренальная денервация относится к числу новых нефармакологических методов лечения резистентной АГ и заключается в разрушении симпатических нервных волокон, соединяющих почки с центральной нервной системой, что приводит к снижению глобального симпатического тонуса и сопровождается не только антигипертензивным эффектом, но и потенциально благоприятным влиянием на метаболические показатели.

Таким образом, создание нового метода лечения на основе использования современных медицинских эндоваскулярных технологий у больных СД в сочетании с РАГ позволит расширить возможности контроля гликемии у данной категории больных.

1.3 Область применения

Медицинская технология разработана для использования в лечении пациентов сахарным диабетом с резистентной АГ в условиях кардиологической или кардиохирургической клиники, выполняющей рентгенохирургические вмешательства.

Медицинская технология предназначена для врачей рентгенологов, кардиологов, кардиохирургов, эндокринологов.

1.4 Нормативные ссылки

В настоящем документе использованы ссылки на нормативные документы:

- Правила подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации (в ред. Постановлений Правительства РФ от 13.08.1997 г. № 1009, с изменениями от 11.12.1997 г. № 1538, 06.11.1998 г. № 1304, от 11.02.1999 г. № 154, от 30.09.2002 г. № 715, от 07.07.2006 г. № 418, от 29.12.2008 г. № 1048, от 17.03.2009 г. № 242, от 20.02.2010 г. № 336).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июня 2009 г. № 477 «Об утверждении Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти».
- ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения».
- ГОСТ Р 1.5-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты национальные Российской Федерации. Правила построения, изложения, оформления и обозначения».
- ГОСТ Р 1.1.003-96 «Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования. Руководство».
- ГОСТ Р 8.563-96 «Государственная система стандартизации Российской Федерации. Порядок разработки государственных стандартов».
- ГОСТ Р 8.010-99 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения».

1.5 Определения, обозначения, сокращения

АД	артериальное давление
АГ	артериальная гипертензия
АМАД	амбулаторное мониторирование АД
РАГ	резистентная артериальная гипертензия
РД	ренальная денервация
РЧА ПА	радиочастотная абляция почечных артерий
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СНС	симпатическая нервная система

1.6 Показания и противопоказания к использованию метода

1.6.1. Медицинские показания:

Сахарный диабет 2-го типа в сочетании с гипертонической болезнью II-III стадии с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском при условии неэффективности медикаментозного контроля АД с помощью полных доз 3 и более препаратов на протяжении 3 мес. и более, определяемого как АД выше целевых уровней 140/90 мм рт. ст. при повторных врачебных измерениях.

1.6.2 Противопоказания

Абсолютные противопоказания для проведения:

- 1) Симптоматический характер АГ.
- 2) Нормальный уровень АД по данным суточного мониторирования (ср. сут. АД <130 мм рт. ст.).
- 3) Снижение рСКФ < 30 мл/мин/1,73м² (ХБП 4-5-й ст.).

Относительные противопоказания для проведения: тяжелая сопутствующая патология, создающая высокий риск осложнений вмешательства.

1.7 Методика проведения технологии «Способ лечения больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с тяжёлыми формами артериальной гипертензии»

1.7.1 Последовательность осуществления медицинской технологии

Процедура включает четыре последовательных этапа: подготовительный, диагностический, лечебный и контрольный.

Анестезиологическое обеспечение: местная анестезия + наркотические или ненаркотические анальгетики, вводимые в/в. Пациент находится в сознании.

Подготовительный этап.

Представляет собой создание чрескожного эндоваскулярного доступа к почечным артериям. Раствором новокаина (0.5% – 50 мл) проводится местная инфильтрационная анестезия кожи и подкожной жировой клетчатки в области

бедренного треугольника. У пациентов с аллергическими реакциями на новокаин анестезия проводится раствором лидокаина (2%).

Проводится пункция бедренной артерии стандартным способом. Устанавливается интродьюсер.

Диагностический этап.

Заключается в выполнении обзорной аортографии и селективной почечной ангиографии по стандартным методикам с целью определения рентген-анатомии почечных артерий и окончательной оценки показаний и противопоказаний к радиочастотной денервации почечных артерий. Определяется количество почечных артерий, их диаметр, наличие аномалий, изгибов, сужений (в случае сужений выполняется определение градиента давления через сужение). Наличие стеноза с выраженным градиентом давления является противопоказанием к проведению денервации, поскольку в этом случае АГ в значительной степени обусловлено именно стенозом, и адекватным методом лечения будет стентирование почечной артерии для устранения стеноза, денервация может быть выполнена вторым этапом на свободном участке почечной артерии при недостаточном гипотензивном эффекте. Также противопоказанием является наличие артерий малого диаметра, в которых введение эндокардиального катетера может привести к обструкции кровотока и тромбозу.

Лечебный этап.

В ходе лечебного этапа после достижения стабильного положения направляющего катетера в устье почечной артерии, аблационный электрод продвигается сразу в одну из сегментарных ветвей, где выполняется 2-4 точечных аблации в зависимости от диаметра ветви: при диаметре >4 мм – 4 точки по 1 на каждой стороне артерии (передней, верхней, нижней и задней), при диаметре менее 4 мм – по 2 точки: одна на верхней и одна на нижней стороне артерии. Меньшее количество точек воздействия в ветвях 3-4 мм имеет следующее обоснование: исходя из рентгеноскопической оценки размеров зоны повреждения в 3-4 мм (несмотря на то, что такая оценка получена для малых ренальных электродов с высокой плотностью тока, для эндокардиальных электродов с низкой плотностью тока размера 1.66×4 площадь воздействия будет аналогичной или больше, но с меньшей интенсивностью повреждения), такое аблационное повреждение предположительно будет занимать 30-40% окружности артерии с диаметром 3-4 мм (длина окружности 9,4-12,6 мм), а две аблации должны обеспечивать воздействие на 60-80% окружности. При этом в узких артериях действует дополнительный фактор замедления кровотока и уменьшение его охлаждающего эффекта как вследствие заполнения просвета артерии собственно объемом электрода (35-55%), так и вследствие характерной инвагинации стенки, суживающей просвет артерии (до 50%). Снижение охлаждающего эффекта кровотока ведет к пропорциональному повышению температуры ткани во время аблации и соответствующему увеличению площади и объема повреждения так, что 2 аблации на противоположных стенках артерии становятся достаточными для покрытия 100% окружности и способны обеспечить полностью круговое воздействие. При этом вследствие

меньшей интенсивности воздействия риск циркулярного повреждения практически отсутствует.

Контрольный этап.

Заключается в проведении повторного рентгеноконтрастного исследования аорты и почечных артерий после проведения воздействия для диагностики возможных повреждений.

1.7.2 Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего расходного материала:

- Антисептический раствор. Например, хлоргексидин (0,5 мг/мл, Центрально-Европейская фармацевтическая компания, Россия; рег. номер 2003590/01), 200 мл.
- Интродьюсеры 6-8 F. Например, Medtronic, США (рег. номер 2005/1155) или аналогичные.
- Диагностические катетеры абдоминальной аортографии, например, 6 F x 110 см Pigtail Cordis или аналогичный, № 1.
- Диагностические катетеры для селективной ангиографии почечных артерий, например, 5F Cobra CB1 65 см или аналогичный, 1.
- Проводники, например, j-curved 0,038-inch x 150см Biometrix или аналогичный, № 1.
- Проводниковые катетеры, например, Vista britetip RDC 7 F 55 см, Cordis, США или аналогичный, № 1.
- Аблационные катетеры Symplicity Flex 4F с концевым электродом 1.5 мм производства Medtronic, США, № 1.
- Трубка для инъектора, например, High Pressure Connecting Line 150 см или аналогичная.
- Система для внутривенной инфузии. Например, ПК-2101 (рег. номер 29/01111201/4090-02), № 2.
- Наркотические анальгетики. Например, фентанил – 1–3 мл (Московский эндокринный завод, Россия; рег. номер 000266/01).
- Местные анестетики. Например, новокаин 0,5% – 20 мл (Белебеевский комбинат, Россия; 74/552/12) или лидокаин 1% – 20 мл (Биотэк МФПДК, Россия; рег. номер 001276/01 – 2002).
- Натрия хлорид 0,9% -900 мл. Например, Эском НПК, Россия (рег. номер 001119/01).
- Гепарин – 5000 – 15 000 ЕД. Например, Гедеон Рихтер, Венгрия (рег. номер 014083/01-2002).
- Шприцы 10 мл и 20 мл. Например, GFM (Германия; рег. номер 2001/310), № 7.
- Пункционные иглы. Например, Angioneedl (Cordis, США; рег. номер 2003/929), № 4.
- Скальпель. Например, ПАРАГОН (Meiers Medical; Дания; (рег. номер 2006/912), № 2.
- Бельевые зажимы. Например, Медико-инструментальный завод имени В.И. Ленина, Россия (рег. номер 29/01091095/1334-01), № 8.

- Шарики. Например, производство Большая Ивановская мануфактура, Россия – (рег. номер 29/0110101/1879-01), № 70.
- Салфетки. Например, Нафтекс, Россия (рег. номер 29/01040503/5474-03), № 40.
- Контраст. Например, Визипак (50-150 мл) для контрастирования аорты, почечных артерий (Никомед, Норвегия; рег. номер 015628/01).
- Бинты для формирования давящих повязок. Например, производства Нафтекс, Россия (рег. номер 29/01040503/5474-03), № 20.

Для оценки антигипертензивного эффекта ренальной денервации необходимо наличие аппаратов измерения АД и систем амбулаторного мониторинга АД.

Для определения состояния углеводного обмена необходимо проведение лабораторных тестов с оценкой уровня базальной гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) по стандартной методике.

Для оценки безопасности вмешательства необходимо проведение лабораторных тестов с оценкой функции почек (креатинин крови, плотность мочи, содержание белка в моче), УЗ-сканеры для проведения доплерографии почечных артерий.

1.8 Осложнения и способы их устранения

Ложная аневризма и артериовенозная фистула.

Может возникать чаще, чем при других эндоваскулярных вмешательствах с бедренным доступом, поскольку у пациентов с резистентной гипертонией давление в бедренной артерии значительно выше, чем в общей популяции пациентов (5-6%). Возникает в результате выхода большого объема крови из места прокола бедренной артерии. При наличии одновременного повреждения стенки соседней бедренной вены может формироваться артериовенозная фистула. Фактором риска является антикоагулянтная терапия, избыточная длительность процедуры, недостаточное время компрессии места пункции. В зависимости от степени кровопотери клиника варьирует: боль в бедре, пульсация, гематома, признаки локального нарушения артериального или венозного кровообращения в ноге, гипотония и т. д.

Лечебная тактика: длительная компрессия места пункции; коррекция антикоагулянтной терапии; хирургическое восстановление целостности стенки артерии и, при необходимости, вен в месте пункции.

Профилактикой данного осложнения является осторожность во время пункции бедренных сосудов, компрессия места пункции не менее 30–40 мин. Пункция под контролем УЗ визуализации. Использование современных методов гемостаза - ушивающих устройств типа Angioseal. УЗ-контроль во время и после вмешательства

Рентгеноконтрастная нефропатия.

Риск неблагоприятного влияния рентгеноконтрастных препаратов на функцию почек при транскатетерной симпатической денервации почечных артерий повышен вследствие использования большей дозы таких препаратов по сравнению с другими эндоваскулярными процедурами. Это обусловлено тем,

что в дополнение к обзорной аортографии, требующей большого объема контрастного вещества, место каждой аппликации РЧ энергии на стенку почечной артерии и положение электрода верифицируется с помощью «тугого» контрастирования. В результате общий объем введения контраста увеличивается. Фактором риска является наличие заболеваний почек, сахарный диабет, гиповолемия. Симптоматика осложнения может варьировать в значительных пределах от субклинического повышения креатинина до клиники острой почечной недостаточности. Критерием диагноза контрастной нефропатии является увеличение уровня креатинина сыворотки более чем на 50%.

Лечебная тактика: инфузия низкомолекулярных растворов, улучшающих реологические свойства крови, назначение петлевых диуретиков, эуфиллина. В тяжелых случаях- гемодиализ.

Специфическая профилактика данного осложнения – гидратация, назначение ацетил-цистеина в дозе 1200 мг в сутки в день до вмешательства и в день после вмешательства. Неспецифическая профилактика: водная нагрузка,

Прогрессирование имеющегося атеросклеротического поражения почечной артерии.

Может встречаться при аппликации РЧ энергии непосредственно в месте атеросклеротической бляшки. При сужении просвета более 50% может развиваться, соответственно, типичная клиника стеноза почечной артерии с нарушением функции почки на стороне поражения и вторичной АГ

Лечебная тактика: при сужении просвета артерии более 50% и наличии нарушения функции почки – стентирование стеноза.

Профилактика заключается в тщательной диагностике предсуществующих поражений артерии и аккуратное позиционирование электрода на неизмененных участках.

1.9 Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ренальная денервация у больных резистентной АГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, позволяет достигнуть улучшения гликемического контроля, более выражено и длительно сохраняющегося при снижении среднесуточного систолического артериального давления на 10 и более мм рт. ст. от исходных значений. Таким образом, ренальная денервация может быть эффективным методом лечения больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне резистентной артериальной гипертонии. По научно-техническому уровню выполненная НИР превосходит имеющиеся к настоящему времени достижения, поскольку представляет собой оригинальный высокотехнологичный метод лечения СД и коррекции АГ у пациентов с наиболее высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, обусловленным сочетанием этих заболеваний.

1.10 Библиография

Библиографические данные методических	1. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Крылов А.Л. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической
---------------------------------------	---

рекомендаций по применению новой медицинской технологии, научных публикаций, связанных с разработкой данной медицинской технологии (при наличии)

- денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Артериальная гипертензия. - 2014. - Т. 20, № 2. - С. 107-112.
2. A. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, G. Semke, T. Ripp, V. Lichikaki Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction // J. Hypertension. – 2014. – Vol. 32, eSupplement 1, – P. e486.
 3. Falkovskaya A., Mordovin V., Pekarskiy S., Baev A., Semke G., Ripp T., Sytkova E. Improvement in glycemic control after renal denervation is better in responders than non-responders. // Сб. тез. докладов VI международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», 20-22 мая 2015, г. Тюмень. - С. 5.
 4. Falkovskaya A., Mordovin V., Pekarskiy S., Baev A., Semke G., Ripp T., Sytkova E., Lichikaki V. Renal denervation considerably improves glycemic control of responders rather than of nonresponders // J. Hypertension. – 2015. – Vol. 33. – eSupplement 1. – P. 495. - P40.11.
 5. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Зюбанова И.В. Эффективная ренальная денервация у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа сопровождается улучшением гликемического контроля // Рос. национальный конгресс кардиологов 22-25 сентября 2015 г. – С. 629.
 6. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А, Карпов Р.С. Антигипертензивные и плейотропные эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Клин. фармакол. и тер. – 2015. – Т. 24, № 3. – С. 47-53.
 7. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Кравченко Е.С., Зюбанова И.В. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Бюл. сиб. мед. – 2015. - № 5. - С. 83-90.
 8. A. Falkovskaya, V. Mordovin, S. Pekarskiy, A. Baev, G. Semke, T. Ripp, I. Zyubanova, O. Mangataeva. Effect of

	<p>renal denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 after a 12 month follow-up // J. Hypertension. – 2016. – Vol. 34. - e-Supplement 2 - P. e170. - PP10.01.</p> <p>9. Falkovskaya A., Mordovin V., Pekarskiy S., Baev A., Semke G., Ripp T., Zyubanova I., Lichikaki V., Mangataeva O. The effect of renal denervation on glucose metabolism in Patients with resistant hypertension and diabetes mellitus Type 2: 1 year follow-up // Тезисы докладов VII международного конгресса «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» Нижний Новгород, Тюмень. – 2016. - С. 4.</p> <p>10. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Гусакова А.М. Новые технологии в лечении резистентной артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология Узбекистана. – 2016. - № 1–2 / (39–40), материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: От первичной профилактики до высоких технологий» - С. 215.</p> <p>11. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Мангатаева О.С., Зюбанова И.В. Влияние ренальной денервации на состояние углеводного обмена у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа – результаты годичного наблюдения. Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов, 29-31 марта 2016. - С. 203.</p>
--	--

2. ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, В КОТОРУЮ БУДЕТ ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ ВНЕДРЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Понятие «медицинская организация» используется в значении, определенном в федеральных законах «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

Наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности с указанием перечня работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия».

3. ТРЕБОВАНИЕ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ

Медицинская технология предназначена для врачей кардиологов, эндокринологов, интервенционных кардиологов.

**4. ТРЕБОВАНИЯ К ОСНАЩЕНИЮ И ИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ,
НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ УСПЕШНОГО ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЗА
ПРЕДЕЛАМИ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКА ТЕХНОЛОГИИ**

Стандартные для кардиологической или кардиохирургической клиники, выполняющей рентгенохирургические вмешательства.