

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.,
Сулова Т.Е., Гусакова А.М.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по новой медицинской технологии**

**«Способ отбора пациентов с медикаментозно-резистентной
артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным
диабетом 2-го типа, для выполнения процедуры
симпатической денервации почечных артерий»**

Томск 2016

1.ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

1.1 Аннотация

Настоящая медицинская технология «Способ отбора пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий» решает проблему отбора пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа на ренальную денервацию (РД), которая при относительно высокой стоимости пока еще имеет недостаточно предсказуемую вероятность ответа.

Суть данной технологии заключается в том, что разработан новый способ отбора на проведение РД у больных РАГ в сочетании с СД, который позволит существенно повысить её эффективность и снизить стоимость антигипертензивного лечения. Отличительной характеристикой данного способа является разработанная формула линейного регрессионного уравнения, включающая уровень биохимических маркёров фиброза, симпатический гиперактивации и параметры 24-часового артериального давления (АД). В тех случаях, когда в результате внесения данных в уравнение получаются значения $\geq 0,5$, результат вмешательства следует прогнозировать как положительный, а при значении $< 0,5$ можно считать проведение симпатической денервации почечных артерий с целью снижения АД неэффективным и нецелесообразным. Кроме того, в качестве критериев отбора на вмешательство предложены значения офисного АД выше 170 мм рт. ст. и исходного количества суточной мочи не более 1,5 л.

Результатом применения способа является повышение точности прогноза для антигипертензивной эффективности симпатической денервации почечных артерий, что уменьшит необоснованный риск осложнений от данной процедуры у пациентов с низкой вероятностью эффективного ответа, а также стоимость дорогостоящей процедуры.

Использование технологии показано пациентам РАГ на фоне СД 2-го типа.

Данная технология является абсолютно новым направлением, способным значительно повысить эффективность лечения, и не имеет российских или зарубежных аналогов и прототипов.

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 № 22 от 20.10.2016)
---	---

1.2 Введение

Как известно, РАГ ассоциируется с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, тогда как наличие СД ещё более отягощает прогноз этих больных. При этом среди пациентов с РАГ СД встречается почти в 2 раза чаще, чем у лиц с контролируемым течением АГ. Патогенетическим механизмом частого сочетания СД с РАГ является хроническая гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) при активном участии нервных волокон, расположенных в адвентиции почечных артерий и формирующих борорефлекторную дугу. Метод радиочастотной абляции почечных артерий (РЧА ПА) представляет собой новый метод лечения РАГ, заключающийся в разрушении симпатических нервных волокон, приводящий к ослаблению глобального симпатического тонуса и значимому снижению уровня АД. Несмотря на достаточно большой мировой опыт РД, эффективное снижение АД после РД достигается далеко не у всех больных, и число респондеров, т.е. пациентов со снижением систолического АД (САД) более чем на 10 мм рт. ст. от исходных значений, по разным данным, составляет от 60 до 85%. Учитывая высокую стоимость процедуры и пока ещё недостаточно предсказуемую вероятность ответа. Для прогнозирования положительного ответа с наибольшей пользой от вмешательства у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа необходим дальнейший поиск предикторов эффективности ренальной денервации.

Таким образом, создание новых медицинских технологий позволит решить проблему прогнозирования эффективности РД и улучшить отбор пациентов на проведение РД, у которых выполнение данной процедуры приведёт к эффективному снижению АД, а также уменьшить необоснованный риск осложнений от данной процедуры у пациентов с низкой вероятностью эффективного ответа.

1.3 Область применения

Медицинская технология разработана для обеспечения эффективного отбора пациентов РАГ в сочетании с СД 2-го типа на проведение РД, у которых данное вмешательство позволит достигнуть значимого снижения АД.

Медицинская технология разработана для использования в лечении пациентов с СД с РАГ в условиях кардиологической или кардиохирургической клиники, выполняющей рентгенохирургические вмешательства.

Медицинская технология предназначена для кардиологов и 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 гипертония
АМАД	амбулаторное мониторирование АД
ММП	матриксные металлопротеиназы
РАГ	резистентная артериальная гипертония
РД	ренальная денервация
РЧА ПА	радиочастотная абляция почечных артерий
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СНС	симпатическая нервная система
ТИМП	тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ

1.6 Показания и противопоказания к использованию метода

1.6.1. Медицинские показания

СД 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 (хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5-й стадии).

Относительные противопоказания для проведения:

- 1) Тяжелая сопутствующая патология, создающая высокий риск осложнений вмешательства.

1.7 Методика проведения технологии «Способ отбора пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, для выполнения процедуры симпатической денервации почечных артерий»

1.7.1 Последовательность осуществления медицинской технологии

Процедура включает в себя диагностический, подготовительный этапы и этап прогнозирования эффективности РД.

На диагностическом этапе проводятся следующие процедуры:

1.7.1.1 Комплекс стандартных диагностических мероприятий по диагностике СД, согласно действующим Российским рекомендациям (HbA1c ≥6,5%, уровень базальной гликемии ≥7ммоль/л или постпрандиальной ≥11,1).

1.7.1.2 Диагностика АГ, согласно действующим Российским рекомендациям (уровень офисного АД ≥140/90 мм рт. ст., среднесуточное АД ≥130/80 мм рт. ст.).

1.7.1.3 Исключение ошибок при измерении АД

1.7.1.4 Подтверждение резистентности АГ к фармакотерапии, определяемое как сохранение АД выше целевых уровней 140/90 мм рт. ст. при повторных врачебных измерениях на фоне приёма 3 и более препаратов в полных дозах, и мероприятий по изменению образа жизни в течение предшествующих 3 мес.

1.7.1.5 Исключение вторичных форм АГ по данным дополнительных инструментально-лабораторных исследований [исключение ренопаренхиматозной, реноваскулярной, эндокринной АГ (феохромочитома, первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга, патология щитовидной железы), АГ на фоне приёма лекарственных препаратов, синдрома обструктивного апноэ во сне)].

1.7.1.6 Исключение псевдорезистентности и низкой приверженности к терапии.

1.7.1.7 Оптимизация антигипертензивной терапии и модификация образа жизни (коррекция ожирения, низкой физической активности, ограничение потребления соли и алкоголя) в течение 3 мес. с последующей оценкой результатов лечения.

1.7.1.8 Исключение ХБП 4-5-й стадии.

1.7.1.9 Исключение тяжелой сопутствующей патологии, создающей высокий риск осложнений вмешательства.

1.7.1.10 Оценка технической возможности проведения РД (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).

Подготовительный этап представляет собой проведение следующих исследований:

1. Измерение офисного АД по стандартной методике.
2. Проведение 24-часового амбулаторного мониторинга АД.
3. Сбор суточной мочи по стандартной методике.
4. Измерение содержания норметанефринов в суточной моче.
5. Измерение плазменных концентраций тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1).

Этап прогнозирования эффективности РД заключается в анализе полученных на подготовительном этапе результатов, которые заносятся в следующую формулу:

$$Y = -0,34 + 0,0088 * \text{САД-24} + 0,0285 * \text{вариабельность САД-днем} + (-0,0123 * \text{САД-ночь}) + 0,0162 * \text{нагрузка САД ночью} + 0,0026 * \text{концентрация метанефринов в суточной моче} + (-0,0012 * \text{концентрация ТИМП-1 в плазме крови})$$

В тех случаях, когда в результате внесения данных в уравнение получают значение $\geq 0,5$, результат вмешательства следует прогнозировать как положительный, а при значении $< 0,5$ можно считать проведение симпатической денервации почечных артерий с целью снижения АД неэффективным и нецелесообразным.

Кроме того, критериями отбора на вмешательство служат значения офисного АД выше 170 мм рт. ст., а исходное количество суточной мочи не более 1,5 л.

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

- 1.7.2.1 Приборы для измерения офисного АД.

1.7.2.2 Системы для проведения амбулаторного 24-часового мониторингования АД.

1.7.2.3 Контейнеры для сбора и хранения суточной мочи с возможностью измерения её объёма.

1.7.2.4 Наборы химических реактивов для измерения концентрации норметанефринов в суточной моче.

1.7.2.5 Наборы химических реактивов для измерения плазменных концентраций тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1).

1.8 Осложнения и способы их устранения

Осложнения: типичны для проведения венепункций при заборе образцов крови.

Лечебная тактика:

Длительная компрессия места пункции; коррекция антикоагулянтной терапии; при необходимости хирургическое восстановление целостности стенки вены в месте пункции.

Профилактикой данного осложнения является осторожность во время пункции сосудов, компрессия места пункции не менее 15-20 мин.

1.9 Заключение

Таким образом, в результате исследования впервые на основе модели линейного регрессионного уравнения, включающего показатели суточного мониторингования АД, суточной экскреции метанефринов с мочой и уровня биохимических маркёров фиброза был разработан новый способ отбора больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа для проведения РД. Кроме того, в качестве критериев отбора на вмешательство впервые предложены значения офисного АД выше 170 мм рт. ст. и исходного количества суточной мочи не более 1,5 л. Применение данного способа было апробировано в настоящем исследовании и показало свою эффективность.

Результатом применения способа является повышение точности прогноза для антигипертензивной эффективности симпатической денервации почечных артерий, что уменьшит необоснованный риск осложнений от данной процедуры для пациента с низкой вероятностью эффективного ответа, а также стоимость дорогостоящей процедуры.

Использование технологии показано пациентам с РАГ на фоне СД 2-го типа. Данная технология является абсолютно новым направлением, способным значительно повысить эффективность лечения, и не имеет российских или зарубежных аналогов и прототипов.

1.10 Библиография

Библиографические данные методических рекомендаций по	1. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Баев А.В., Крылов А.Л. Влияние почечной денервации на профиль АД и обмен глюкозы у больных резистентной АГ на фоне сахарного диабета 2-го типа //
---	--

<p>применению новой медицинской технологии, научных публикаций, связанных с разработкой данной медицинской технологии (при наличии)</p>	<p>Мат. Российского национального конгресса кардиологов. «Кардиология: от науки – к практике». – СПб.: Материалы Конгресса, 2013. – С. 549.</p> <p>2. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Баев А.В., Крылов А.Л. Эффекты симпатической денервации почек у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Мат. V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике» совместно с межрегиональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии». – Барнаул, 2013. – С. 237.</p> <p>3. Falkovskaya A., Mordovin V., Pekarskiy S, Semke G., Ripp T., Lichikaki V. 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, Supplement 1. – P. e486.</p> <p>4. 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 гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Клин. фармакол. и терапия. – 2015. – Т. 24, № 3. – С. 47-53.</p> <p>5. Falkovskaya A., Mordovin V., Pekarskiy S., Baev A., Semke G., Ripp T., Sytkova E., Lichikaki V. Volume of 24hour urine as a predictor of renal denervation effectiveness of patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus // J. Hypertension. – 2015. – Vol. 33, Supplement 1. – P. 495. – P40.09.</p> <p>6. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Зюбанова И.В. Предикторы эффективности ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Российский национальный конгресс кардиологов 22-25 сентября 2015 г. – Материалы конгресса. – С. 630.</p> <p>7. Фальковская А.Ю., Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Пекарский С.Е., Баев А.Е. Оптимизация медикаментозной терапии и применение эндоваскулярных методов лечения у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Сб. тез. XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертония: от теории к практике», 18-20 марта. – Кемерово, 2015. - С. 47.</p> <p>8. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е.,</p>
---	---

	<p>Баев С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М. Водно-солевой обмен и эффективность ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Мат. форума IV Международный форум кардиологов и терапевтов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 14. – С. 224.</p> <p>9. 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. Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: От первичной профилактики до высоких технологий» // Кардиология Узбекистана. – 2016. – № 1–2 (39–40). – С. 215.</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 специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара. Должна включать в себя профилактику, диагностику и лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию по профилю «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия».

3. ТРЕБОВАНИЕ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ

Медицинская технология предназначена для врачей кардиологов, эндокринологов и терапевтов.

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

Стандартные для кардиологической или терапевтической клиники с возможностью расширенного обследования.