



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

1 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

На основании заявки РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» (далее – Заявитель) №01-06-2164 от 14.11.2016 г., настоящим произведена экспертиза медицинской технологии «Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (НІРЕС) перитонеального канцероматоза» на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода лечения.

Объект экспертизы: новый метод лечения «Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (НІРЕС) перитонеального канцероматоза», предложенный Заявителем для применения на территории РК.

Заявителем были представлены следующие материалы:

1) заявка – 6 стр.

2) дополнительная информация к заявке – 11 стр.

Методы экспертизы: анализ соответствия критериям безопасности, эффективности и качества предложенной к рассмотрению медицинской технологии.

Критерии экспертизы: клиническая эффективность и безопасность медицинской технологии.

Содержательная часть:

Одним из частых вариантов прогрессирования злокачественных новообразований различных локализаций является канцероматоз с поражением опухолевыми клетками серозных оболочек – брюшины, сальника, париетальной и/или висцеральной плевры, оболочек головного мозга. Согласно имплантационной теории канцероматоза, в качестве его источника выступают опухолевые клетки, отделившиеся от первичной злокачественной опухоли и далее распространившиеся по серозным полостямс содержащейся в них серозной жидкостью [25,38]. Считается, что основным пусковым механизмом, лежащим в основе канцероматоза, является утрата клетками опухоли факторов межклеточной адгезии. Перитонеальный канцероматоз, по различным данным, развивается не менее чем у 20–35 % больных с первичными злокачественными опухолями в следствие трансцеломического распространения клеток новообразований интраабдоминальных органов. В частности, опухоли желудочно-кишечного тракта осложняются канцероматозом в 30–40 % случаев, из них рак поджелудочной железы – примерно в 40 %, рак желудка – в 30–40 %, рак аппендикса – до 30–100 %, колоректальный рак – до 10 %[17, 18]. Значительная часть случаев канцероматоза брюшины связана со злокачественными новообразованиями женских половых органов, в первую очередь раком яичников. Известно, что на момент установления диагноза карциномы яичников канцероматоз брюшины имеется у 65–70 % больных[9]. Другими источниками



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

2 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

развития перитонеального канцероматоза являются первичные злокачественные новообразования брюшины, например перитонеальная мезотелиома [12, 18], и группа злокачественных новообразований с неустановленной первичной локализацией. Отдельной, сравнительно небольшой группой опухолевых поражений брюшины, имеющих клинико-морфологические характеристики, сходные с канцероматозом, является саркоматоз брюшины, который встречается не более чем в 2–5 %, и казуистические случаи диссеминации по брюшине доброкачественных мезенхимальных новообразований [7]. В большинстве случаев распространение злокачественных клеток по брюшине рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, данная форма прогрессирования опухолей практически не поддаётся хирургической коррекции, а существующие подходы в химиотерапии способны лишь на незначительное время облегчить состояние больного.

Согласно литературному анализу многие авторы выделяют 6 основных групп заболеваний осложняющихся развитием перитонеального канцероматоза:

1. Новообразования желудочно-кишечного тракта:
 - злокачественные новообразования желудка, тонкой кишки и червеобразного отростка, колоректальный рак;
 - доброкачественные новообразования червеобразного отростка (муцинозная аденома);
 - злокачественные новообразования поджелудочной железы.
2. Новообразования органов малого таза:
 - злокачественные новообразования яичников, фаллопиевых труб, шейки и тела матки;
 - доброкачественные новообразования яичников (сосочковые муцинозные цистаденомы).
3. Новообразования гепато-билиарной системы:
 - печеночно клеточный рак, злокачественные новообразования желчного пузыря.
4. Первичные опухоли брюшины (перитонеальная мезотелиома).
5. Новообразования без первично выявленного очага.
6. Новообразования мезенхимального происхождения, дающие диссеминацию по брюшине и имеющие сходные с канцероматозом клинико-морфологические характеристики (лимфомы, саркомы).

Доказана зависимость частоты перитонеального канцероматоза не только от первичной локализации опухоли, но и от ее размеров, глубины инвазии, гистотипа, а также степени дифференцировки. В частности, если интестинальный тип рака желудка (РЖ) сопровождается канцероматозом не более чем у 10–30 % больных,



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

3 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

то при диффузном РЖ это осложнение встречается не менее чем в 45–60 % случаев. Значительно чаще осложняются канцероматозом низкодифференцированные опухоли, а также новообразования, прорастающие серозную оболочку. При рецидивах ПК возникает не менее чем в 40–65 % [2, 3, 11].

Поиск данных проводился в базе данных PubMed, CRD, Cochrane др. Поиск был проведен по ключевым словам: «циторедуктивная хирургия», «интраоперационная химиотерапия», «гипертермическая интраоперационная химиотерапия», «cytoreductive surgery», «Intraperitoneal chemotherapy», «Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy», «анализ затрат-эффективность», «cost-benefit analysis».

Описание нового метода (техника операции):

После выполнения циторедуктивной операции, все её микроскопические остатки удаляются с помощью интраперитонеальной химиотерапии, главной целью которой является искоренение каких-либо оставшихся свободных раковых клеток. Это специализированный химиотерапевтический способ, в котором применяется сочетание действий лекарственного препарата и химиотерапии, которые действуют селективно в интересующей области. Интраперитонеальная химиотерапия является чрезвычайно эффективной, поскольку ей удаётся преодолеть «брюшной барьер», который не даёт химическим препаратам действовать наилучшим образом при внутривенном введении. Этот способ сочетает в себе результаты, которые обусловлены с одной стороны высокой температурой, с другой анатомической локализацией.

Патогенетический эффект локальной гипертермии основан на способности температурного фактора (41-48°C) вызывать стойкую денатурацию белковых структур опухолевых клеток, инактивировать клеточные ферментные системы и синтез ДНК, изменять реологические свойства крови с нарушением микроциркуляторного кровотока в зоне опухоли, а также увеличивать проницаемость цитоплазматической мембраны за счет активизации перекисного окисления липидов, что приводит к пенетрации и депонированию цитотоксического агента внутри самой раковой клетки.

Анатомическое положение (внутрибрюшинное) обеспечивает воздействие противоопухолевых препаратов в высоких дозах, тем самым сводя к минимуму системные побочные эффекты. Доза может быть в сотню (иногда и в тысячи) раз больше, чем при внутривенном введении, за счет брюшного барьера, который не позволяет всасыванию в системный кровоток.

Цитостатический режим



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

4 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Выбор медикаментов для периоперативной внутрибрюшинной химиотерапии основывается на его/их способности оказывать прямой цитотоксический эффект в течение малого временного интервала; это означает, что его действие не должно ограничиваться фазами клеточного деления. Mitomycin, Doxorubicin и Cisplatin соответствуют этим необходимым требованиям. Сверх этого действие медикаментов потенцируется с помощью одновременной гипертермии. При одновременном интраоперативном использовании цитостатиков и гипертермии достигается максимальный цитостатический эффект.

1. Mitomycin (ММС): ММС – противоопухолевый антибиотик, который специфически ингибирует синтез ДНК. Было установлено, что токсическое действие на раковые клетки в гипоксических условиях (при недостатке кислорода в окружающих тканях и низком рН в клетках) повышается. ММС не обладает специфичностью в отношении клеточного цикла. Концентрационное преимущество между внутрибрюшинным и внутривенным введением 20:1. Приблизительно 70% дозы адсорбируется в брюшной полости в течение 1 часа. Около 70-80% препарата выводится с мочой. Рекомендуемая доза ММС для внутрибрюшинного применения соответствует дозе рекомендуемой для внутривенного введения.

2. Cisplatin (CDDP): CDDP – это металлокомплекс, имеющий в центре атом платины, который окружен 2 атомами хлора и 2 аминогруппами в цис-положении. (цис-диаминдихлорплатина). Его биохимические свойства схожи с другими бифункционально алкилирующими веществами, которые встраиваются между нитей ДНК и образуют сшивки между ними. Не обладает специфичностью в отношении клеточного цикла. Почти 95% дозы адсорбируется в брюшной полости в течение 1 часа. Cisplatin накапливается в печени, почках и кишечнике и выводится через почки. Рекомендуемая доза CDDP для внутрибрюшинного применения соответствует дозе рекомендуемой для внутривенного введения.

3. Doxorubicin (DOX): DOX – противоопухолевый антибиотик, который нарушает функцию ДНК, ее репликацию и транскрипцию РНК. Препарат метаболизируется в печени и выводится 90% с желчью, а 10% с мочой. DOX очень едкий препарат, который в высокой концентрации вызывает развитие некроза тканей. На основании проведенных исследований, для внутрибрюшинной гипертермальной химиотерапии была предложена концентрация Doxorubicin 10 μ /ml.

4. 5-Fluorouracil (5-FU): 5-FU относится к группе пиримидина, антиметаболит. Препарат обладает специфичностью в отношении S-фазы клеточного цикла. Хотя концентрация в брюшной полости быстро падает, показатель соотношения между перитонеальной и плазменной концентрацией остается высоким. Так как при первом печеночном прохождении внутри



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

5 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

портального круга кровообращения препарат по большей его части метаболтируется, 5-FU не должен назначаться при подозрении на нарушение функции печени или если в анамнезе установлена сильная токсичность 5-FU после внутривенного применения. После внутривентрального применения концентрационное соотношение между перитонеальной жидкостью и плазмой равно 250. Рекомендуется для внутривентрального применения использовать 1,5-кратную внутривенную дозировку.

5. Paclitaxel: Paclitaxel цитостатический, антинеопластический препарат, который приводит к гибели раковых клеток, вызывая чрезмерную полимеризацию тубулина и дисфункцию микротрубочек. Paclitaxel метаболизируется в печени, что делает его особенно подходящим для внутривентрального применения. У веществ, которые очень активно метаболизируются печенью, локальное действие при внутривентральном использовании*** выражено наиболее ярко. Эволюция многих устоявшихся клеточных направлений*** привела к тому, что биологическое действие Paclitaxel напрямую зависит от времени экспозиции и концентрации медикамента. Эти качества, возможно, могут быть благоприятными при внутривентральном использовании. После внутривентрального введения концентрационное соотношение между перитонеальной жидкостью и плазмой составляет 1:1000. Доза, рекомендуемая для внутривентрального введения приблизительно вдвое выше, чем внутривенная доза.

Показания к применению технологии:

- Неинвазивный перитонеальный карциноз или саркоматоз
- Перитонеальная мезотелиома
- Ограниченный перитонеальный карциноз инвазивных опухолей
- Перфорированная гастроинтестинальная карцинома
- Первичная T4 - гастроинтестинальная карцинома
- Первичная гастроинтестинальная карцинома с положительной перитонеальной цитологией
- Рак яичников
- Паллативное лечение пациентов с асцитом, образовавшимся в результате опухоли.

Противопоказания к использованию:

- абсолютные противопоказания
 - обширная инфильтрация ложа поджелудочной железы
 - инфильтрация брыжейки с её укорочением
 - кишечная непроходимость
 - отдалённые внебрюшинные метастазы
 - запущенные инфекции



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

6 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

- относительные противопоказания
 - плохое общее состояние
 - начинающаяся непроходимость кишечника
 - печёночные метастазы
 - ретроперитонеальные метастазы

Альтернативные методы лечения:

Системная химиотерапия

Клиническая эффективность и безопасность

SunJ., и соавторы провели мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований по изучению преимуществ гипертермии внутрибрюшинной химиотерапии для больных с серозной инвазией при раке желудка. В данный мета-анализ были включены 10 РКИ, в общей сложности 1062 пациентов с раком желудка в этих исследованиях были разделены на HIPEC группу (n = 518) и контрольную группу (n = 544). Значительное улучшение выживаемости наблюдалось в HIPEC группе по сравнению с контрольной группой с митомицином С (OR = 0,75, 95% ДИ 0.65-0.86; p <0,00001). Авторы указывают что HIPEC показывает более низкую перитонеальную частоту рецидивов по сравнению с контрольной группой (OR = 0,45, 95% ДИ 0.28-0.72; P = 0,001). В выводах авторы указывают что применение HIPEC улучшает общую выживаемость пациентов, которым запланирована резекция рака желудка и помогает избежать перитонеальный рецидив.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551633/>

ChuaT.C., RobertsonG., LiauwW., FarrellR., YanT.D., MorrisD.L. провели систематический обзор интраоперационной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии перитонеально-гокарциноматозом после циторедуктивной хирургии при раке яичников.

По данным исследования уровень смертности варьировался от 0 до 10%. Медиана выживаемости после лечения с HIPEC колебалась от 22 до 64 месяцев, при этом с медиана выживаемости без признаков заболевания в диапазоне от 10 до 57 месяцев. У пациентов с оптимальной циторедукцией, 5-летняя выживаемость была в пределах от 12 до 66%. В выводах авторы отмечают что HIPEC может быть целесообразным методом лечения перитонеально-гокарциноматозом при раке яичников.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701772>

Сао С. И соавторы провели систематический обзор циторедуктивных операций с интраоперационной внутрибрюшинной химиотерапией при перитонеально-гокарциноматозе колоректального происхождения. В данном анализе авторы отмечают значительное улучшение выживаемости было связано с



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

7 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

совмещением циторедуктивной операции с HIPEC по сравнению с паллиативным подходом ($P < 0,0001$).

Общий эффект HIPEC значительно лучше, чем в контрольной группе ($P = 0,0002$). В выводах авторы указывают что комбинированная терапия с применением HIPEC имеет статистически значимое увеличение выживаемости по сравнению с контрольными группами.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434455>

L. Vjelic провели систематический обзор циторедуктивной хирургии и HIPEC для лечения перитонеального карциноматоза при первичном и рецидивирующем раке яичников.

Исследование включало в себя пациентов которым применялась интраоперационно или в ближайшем послеоперационном периоде HIPEC после максимального хирургического циторедукции у больных с первичной, постоянной или периодически повторяющейся раке яичников (стадия III или IV).

В исследованиях использовались открытые и закрытые методы введения внутрибрюшинной химиотерапии при температурах от 39°C до 44°C .

В данный обзор было включено 14 исследований ($n = 296$). В 12 исследованиях больным от 47% и 100% пациентам проводилась полная циторедукция. Медиана общей выживаемости колебалась от 21,9 месяцев до 54 месяцев (восемь исследований). У пациентов с оптимальной циторедукцией, медиана общей выживаемости колебалась от 29 месяцев до 55,9 месяцев (четыре исследования). Показатели 2 летней выживаемости колебалась от 60% до 71% (четыре исследования), три года показатели выживаемости колебалась от 20% до 63% (шесть исследований) и пятилетние показатели выживаемости колебалась от 12% до 63,4% (шесть исследований).

В шести исследованиях не было смертей, связанных с HIPEC, в четырех исследованиях наблюдалось по 1 смертному случаю. В одном из исследований было четыре связанных с лечением смертельных случаев, два из которых были связаны с внутривенным введением митомицина C. Возникновение других заболеваний в этих исследованиях варьировала от 5% до 36%. Четыре другие исследования сообщили о показателях заболеваемости 45% до 60%. Наиболее значимыми побочными эффектами были гематологическая токсичность, почечная токсичность, кишечника перфорация / утечка, свищи, кровотечения, сепсис и абсцесс.

В выводах авторы отмечают что общая выживаемость пациентов с циторедуктивной хирургии в сочетании с HIPEC был многообещающим.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0024808/>



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

8 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Вместесэтим, NICE (Nationalinstituteforhealthandcareexcellence) былразработанпроцедурныйпротокол «Циторедуктивные операции с последующейгипертермическойинтраперитонеальной химиотерапией (НПЕС) перитонеальногоканцероматоза»<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg331/chapter/2-The-procedure#efficacy>

Экономическая эффективность

TentesA.A. и соавторы провели ретроспективное экономическое исследование по изучению стоимости циторедуктивной хирургии и периоперационной интраперитонеальной химиотерапии при лечении злокачественных опухолей в брюшной полости. Данное исследование было проведено на 105 больных, которым проводилась циторедуктивная хирургия с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией в 2006-2011 годы. Экономические затраты включали в себя ежедневную стоимость стационарного лечения, суточная стоимость размещения в отделении интенсивной терапии (ОИТ), расходы (материалы и лекарственные средства), а также предоперационной, интраоперационной и послеоперационные обследования.

Так, средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и среднее время госпитализации составило от 5 и 23 дней соответственно. Смерть в стационаре и заболеваемость составила 5,6% (6 больных) и 48.17 % соответственно. Средняя стоимость лечения составила $15677.3 \pm 11910,6$ евро (диапазон = 4258,47-95990,87) на одного пациента. В выводах авторы указывают что циторедуктивная хирургия в сочетании с интраоперационной внутрибрюшинной химиотерапией является дорогостоящим лечением. Экономическая стоимость во многом зависит от заболеваемости и продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335540>

ChuaT.C. и соавторы провели исследование оценки экономической эффективности циторедуктивной хирургии и гипертермии внутрибрюшинной химиотерапии (перитонэктомия)

В исследование были включены 136 пациентов, перенесших 159 циторедуктивной хирургии и гипертермии внутрибрюшинной химиотерапии с июня 2002 года по июнь 2008 года.

Средняя стоимость циторедуктивной хирургии и гипертермии внутрибрюшинной химиотерапии на одного пациента и год спасенной жизни составляет AUD \$ 88423 (диапазон, AUD \$ 23933-AUD \$ 299145) и AUD \$ 37737 / год спасенной жизни. В выводах авторы отмечают что выполнение циторедуктивной хирургии и гипертермии внутрибрюшинной химиотерапии приводит к значительному увеличению расходов на медицинское обслуживание с



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

9 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

параллельным увеличением выживаемости при заболевании, которое имеет плохой прогноз и, следовательно, может рассматриваться как экономически эффективный метод.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040853>

Условия, требования и возможности для проведения новой технологии в РК

По данным заявителя РГП на ПХВ «Казахский НИИ онкологии и радиологии» обладает всеми необходимыми ресурсами для выполнения данного метода.

В перечне необходимых документов отсутствуют рецензии профильных специалистов и решение локально-этической комиссии по вопросам этики.

Выводы:

1. **Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (НПЕС)** является изученным и активно применяемым методом при перитонеальном канцероматозе.

2. По данным различных авторов, данный метод исследования является безопасным, однако имеется вероятность развития осложнений данной манипуляции (гематологической токсичности, нефро токсичности, перфорация кишечника, свищи, кровотечения, сепсис и абсцесс).

3. По данным различных авторов, данный метод исследования является экономически эффективным.

Преимущества метода:

- Гипертермия повышает пенетрацию цитостатика
- Гипертермия повышает токсичность химиотерапевтического агента
- Нагревание уже само по себе имеет цитотоксический эффект
- Интраперитонеальная химиотерапия разрушает свободные опухолевые клетки и тем самым предотвращает их внедрение в рану.
- Интраперитонеальная химиотерапия даёт возможность равномерного распределения цитостатика во всех областях брюшины.

Заключение:

В настоящее время мировым медицинским сообществом накоплен большой клинический опыт проведения гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (НПЕС) перитонеального канцероматоза. Данная технология имеет уровень доказательности «А», что связано с большим количеством пациентов с раком кожи.

Таким образом, медицинская технология «Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (НПЕС) перитонеального канцероматоза» является новым для Республики



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

10 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

Казахстан, эффективным и безопасным методом и рекомендуется для рассмотрения Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Конфликт интересов отсутствует.

Список использованных источников:

1. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2007/05/11/annonc.mdm137.full>
2. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2003.04.187>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310771>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153379>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0024808/>
6. <http://cel.webofknowledge.com/InboundService.do?product=CEL&SID=V1drVhPP2CC4VMTeC MV&UT=WOS%3A000165621700005&SrcApp=Highwire&action=retrieve&Init=Yes&SrcAuth=Highwire&Func=Frame&customersID=Highwire&IsProductCode=Yes&mode=FullRecord>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701772> сис
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16784832>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153379>
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225906>
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025964>
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320542>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385469>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153379>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025964>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225906>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320542>
18. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg331/resources/treating-peritoneal-carcinomatosis-with-surgery-followed-by-direct-heated-chemotherapy-314238493>
19. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-interventional-procedures-guidance>
20. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg331/evidence/overview-314235901>
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26736164>
22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903574>
23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254399>
24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249258>
25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370285>
26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249258>
27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335540>



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

Страница

№-155 от 21.11 2016 г.

11 из 11

Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии

28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040853>

29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541772>

30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434455>

31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22070666>

Эксперт по оценке
медицинских технологий

Гизатуллина А.М.

Главный специалист
отдела оценки медицинских технологий
и клинических протоколов

Мауенова Д.К.

Начальник отдела оценки
медицинских технологий
и клинических протоколов

Ташпагамбетова Н.А.

И.о. руководителя Центра
стандартизации здравоохранения

Нургалиева Ж. Т.