	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр стандартизации здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-142 от 15 июня 2016г.	1 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

На основании заявки РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» (далее – Заявитель) произведена экспертиза медицинской технологии «Проведение эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (далее – ЭРПХГ) с применением контрастного вещества на основе Гадолиния» на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода диагностики.

Объект экспертизы: новый метод лечения «Проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с применением контрастного вещества на основе Гадолиния», предложенный Заявителем для применения на территории Республики Казахстан на 16 страницах.

Заявителем были представлены следующие материалы:

- 1) Заявка на применение нового метода диагностики, лечения и медицинской реабилитации – 4 стр.
- 2) Стандартизированная операционная процедура – 10 стр.
- 3) Информация о положительных результатах клинических исследований – 2 стр.

Рецензии экспертов на медицинскую технологию, а также данные о наличии лицензии на осуществление деятельности по соответствующему профилю Заявителем **представлено не было.**

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

Критерии экспертизы: клиническая эффективность и безопасность новой технологии.

Содержательная часть:

Проблемы диагностики и лечения заболеваний панкреатобилиарной системы определяются распространённостью и неуклонны ростом заболеваемости, поздней диагностикой в связи с многообразием клинических проявлений, отсутствием рационального комплекса инструментальных методов обследования, сложностью радикального хирургического лечения и



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-142 от 15 июня
2016г.*

2 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

плохими отдаленными результатами, большими трудопотерями, инвалидизацией в молодом возрасте и высокой летальностью.

Не существует единого алгоритма диагностического обследования больных с патологическими изменениями протоковой системы панкреатобилиарной зоны. Наиболее доступные неинвазивные исследования, такие как абдоминальное ультразвуковое исследование (далее – УЗИ), компьютерная томография обладают недостаточной информативностью и специфичностью для диагностики внутрипротоковых патологических изменений. УЗИ является доступным и наиболее распространенным неинвазивным методом диагностики, позволяет определить уровень и причину обструкции желчевыводящих путей примерно у 60% и 50% больных соответственно. Неудачи, как правило, связаны с невозможностью исследования желчных путей на всем протяжении.

Высокотехнологичные неинвазивные методы (сцинтиграфия с иминодиацетатом, магнито-резонансная томография брюшной полости, эндоскопическая ультрасонография и внутрипротоковая эндосонография), обладающие высокой диагностической точностью чувствительность до 84,1% и специфичность до 70,8%), являются дорогостоящими и трудоёмкими. Учитывая необходимость оказания неотложной медицинской помощи данным пациентам, методом выбора остается только ЭРПХГ, которая является не только диагностическим, но и, как правило, окончательным лечебным пособием [1].


ЭРПХГ – это один из наиболее современных и эффективных методов медицинской диагностики заболеваний панкреатобилиарной системы.

Показания к ЭРПХГ:

1. острый панкреатит с нормальным уровнем амилазы;
2. хронический панкреатит;
3. панкреатит, обусловленный кистой или опухолью.
4. холедохолитиаз;
5. непроходимость желчных протоков (механическая желтуха);
6. воспаление или фистула желчных протоков;
7. опухоль желчного пузыря или протоков.

Противопоказания к ЭРПХГ:

1. беременность;
2. почечная недостаточность;

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр стандартизации здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-142 от 15 июня 2016г.	3 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		


2. гиперамилаземия;
3. температура, вызванная билиарной инфекцией;
4. сужение пищевода или 12 перстной кишки;
5. острый холангит или панкреатит;
6. тяжелые заболевания сердца и органов дыхания;
7. острый вирусный гепатит;
8. киста поджелудочной железы;
9. стеноз фатерова сосочка.

Проведение ЭРПХГ включает следующие этапы:

1. ревизия двенадцатиперстной кишки и большого дуоденального сосочка;
2. канюляция большого дуоденального сосочка и пробное введение рентгеноконтрастного препарата;
3. контрастирование одной или обеих протоковых систем;
4. рентгенография;
5. контроль за эвакуацией контрастного вещества;
6. проведение мероприятий для профилактики осложнений.

ЭРПХГ, являясь точным методом в диагностике холангиолитиаза, не может дать адекватную и полную информацию о моторной активности сфинктера Одди. Метод инвазивен, сопровождается в 2-11% случаев развитием осложнений, вплоть до летального исхода [2]. Проведение эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке и протоковой системе в ряде случаев приводит к развитию опасных осложнений, наиболее частым из которых является реактивный панкреатит, возникающий по различным данным, у 1-40% больных [3]. Также, после ЭРПХГ вероятен риск таких осложнений, как холангит, кровотечение и сепсис. И хотя вероятность их достаточно низкая, тем не менее, риск выполнения ЭРПХГ может быть сопряжен с угрозой для жизни [4].

Согласно информации, представленной Заявителем, проведение ЭРПХГ с применением в качестве рентген-контраста вещества на основе Гадолиния, у пациентов с противопоказаниями к йод-содержащим рентген-контрастным веществам является новым методом.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр стандартизации здравоохранения	
Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-142 от 15 июня 2016г.	4 из 11
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

В свою очередь, проведение ЭРПХГ с применением йод-содержащих контрастных веществ в Республике Казахстан в настоящее время применяется и является достаточно хорошо изученным методом (Код услуги: С01.020.001 «Эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография» (приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 770 «Об утверждении тарификатора медицинских услуг» от 31 декабря 2013 года). Учитывая, что различия между данными технологиями заключаются в применении разных контрастных веществ, специалисты, владеющие знаниями и навыками для проведения новой технологии в Республике Казахстан имеются. Кроме того, заявке, представленной Заявителем, содержится информация о специалистах, прошедших соответствующее обучение, а также перечень необходимого медицинского оборудования, имеющегося у Заявителя.

Таким образом, альтернативным методом в Республике Казахстан является ЭРПХГ с применением йод-содержащих контрастных веществ. Учитывая тот факт, что ЭРПХГ с применением в качестве рентген-контрастного вещества на основе Гадолиния в настоящее время в Республике Казахстан не проводится, то сравнить эффективность данных методов и сделать вывод о клинической эффективности данной технологии в Республике Казахстан возможно лишь на основе зарубежных публикаций, что будет представлено в разделе «Клиническая эффективность и безопасность».

Клиническая эффективность и безопасность:

Анализ клинической эффективности метода проводился на основе поиска и отбора соответствующих публикаций в Базе данных MEDLINE и BMJ Open. Поиск публикаций проводился по следующим поисковым запросам: «эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография» (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography) и «гадолиний» (gadolinium contrast). Уточнение «gadolinium contrast» было использовано с целью большей конкретизации метода, т.к. в заявке Заявителя идёт указание именно контрастирование гадолинием.

Временные ограничения на давность публикации не выставлялись, т.к. при ограничении поиска публикациями 5-летней давности была найдена



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-142 от 15 июня
2016г.*

5 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

только одна публикация 2013 года, вследствие чего от данного фильтра было решено отказаться.

При проведении оценки предлагаемого Заявителем метода принимались во внимание все возможные типы публикаций, т.к. при первоначальном выставлении фильтра на исследования типа «систематический обзор», «мета-анализ» и «рандомизированное клиническое исследование», никаких публикаций найдено не было.

Таким образом, анализировались все доступные публикации, содержащие запросы «эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография» (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography) и «гадолиний» (gadolinium contrast) без учёта типа исследований и давности проведения исследования.

В статье Nayantara Coelho-Prabhu, Nilay D Shah, Holly Van Houten «Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: применение и результаты на основе 10-летнего когортного исследования» (2013 год) анализируются результаты 10-летнего анализа результатов ЭРПХГ. Всего с 1997 по 2006 годы в клинике города Olmsted County (Соединенные Штаты Америки) было проведено 1072 ЭРПХГ на 827 отдельных пациентах. Частота осложнений составила 5,3%, в том числе по причине панкреатита (2,4%), инфекции/холангита (1,5%), кровотечения (1,4%) и перфорации (0,37%). 30-дневная смертность составила 2,4%, ни один случай летального исхода не был напрямую связан с ЭРПХГ.

На основе проведённого анализа исследователи делают вывод, что ЭРПХГ с контрастированием является надёжным, достоверным и безопасным методом исследования (<http://bmjopen.bmj.com/content/3/5/e002689.full?sid=c8762a53-6f58-42f6-b901-daaad7e1976e>).

Choueiri N, Balci N, Alkaade S (2010 год) представили статью под названием «Расширенная визуализация при хроническом панкреатите», в которой представлен обзор различных методов визуализации панкреатодуоденальной зоны. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография приводится в качестве одной из возможных



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-142 от 15 июня
2016г.

6 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

диагностических процедур, показанной при хроническом панкреатите (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424983>).

В статье «Использование гадолиния в качестве контрастного вещества в эндоскопической ретроградной холангиопанкреатография у пациентов с аллергией на йод» 2011 года (Martín Arranz E, Rey Sanz R, Gea Rodríguez F) представлены результаты применения контраста Гадобутрол у 11 пациентов с аллергической реакцией на препараты йода.

Как результат, было проведено 13 диагностических процедур, все процедуры были технически успешными. Качество изображений было хорошим, аналогичным тем, которые были получены с помощью стандартных йодосодержащих контрастных веществ. Таким образом, контрасты на основе гадолиния являются безопасной и эффективной альтернативой йоду у пациентов с аллергией (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119016>).

Lawrence C и Cotton P в 2009 году описали результаты проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с гадолинием у 5 пациентов. Авторы указывают, что у данных пациентов наблюдалась аллергическая реакция на йодсодержащий контраст. Авторы указывают, что в данном случае контраст на основе гадолиния был безопасной альтернативой. Однако, несмотря на свою безопасность, авторы публикации указывают, что контраст на основе гадолиния обеспечивает более низкое качество изображения по сравнению с йодосодержащим контрастом (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19533564>).

Японские исследователи Natsume M, Sano H, Fukusada S провели исследование (2013 год), направленное на оценку гадолиния в качестве альтернативного рентгеноконтрастного агента у пациентов с аллергией на контрастное вещество на основе йода при проведении диагностических и хирургических процедур. Исследование представляет собой описание 3-х случаев. В каждом случае у пациентов была аллергическая реакция на йод. В качестве вывода исследователи сообщают, что контраст на основе гадолиния может быть альтернативой йодным контрастам в случае аллергии на йод у пациентов (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648538>).



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-142 от 15 июня
2016г.

7 из 11

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

В руководстве по использованию рентгенконтрастных веществ, разработанном Американским колледжем радиологии в 2015 году (version 10.1), также имеется указание на то, что если у пациентов имеется аллергия на йодсодержащие вещества, рекомендуется использование контраста на основе гадолиния. Данная информация представлена в контексте проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/2015_Contrast_Media.pdf).

Экономическая эффективность

Каких-либо значимых публикаций, направленных на оценку экономической эффективности проведения ЭРПХГ с йодсодержащим контрастом и контрастом, содержащим гадолиний, при проведении информационного поиска **найден не было**.

Spinosa DJ, Matsumoto AH, Angle JF в публикации «Гадолинийсодержащие контрасты: их роль в сосудистой и несосудистой диагностической ангиографии и иных вмешательствах» (2001 год) отмечают, что контрастные вещества на основе гадолиния показаны при аллергических реакциях у пациентов на йодсодержащие контрастные вещества, однако высокая стоимость контрастных веществ на основе гадолиния может способствовать ограничению их использования (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981788>).

В приказе Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан № 689 «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, подлежащих закупке у Единого дистрибьютора на 2016 год» от 27 августа 2015 года представлена стоимость контрастных веществ, содержащих йод и гадолиний (<http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500012010>).

№	Наименование лекарственного средства	Характеристика	Единица измерения	Предельная цена
---	--------------------------------------	----------------	-------------------	-----------------



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-142 от 15 июня
2016г.

8 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

			я	
27	Гадобутрол	раствор для внутривенного введения 1 ммоль/мл, 15 мл	флако н	30 135,27
28	Гадобутрол	раствор для внутривенного введения 1 ммоль/мл, 7,5 мл	шпри ц	15 339,03
29	Гадопентетовая кислота	раствор для внутривенного введения, 15 мл	флако н	9 121,01
6	Йогексол	раствор для инъекций 350 мг/мл, 20 мл	флако н	2 658,66
87	Йогексол	раствор для инъекций 350 мг/мл, 50 мл	флако н	6 126,66
88	Йодиксанол	раствор для инъекций 320 мг/мл, 100 мл	флако н	14 169,99
89	Йодиксанол	раствор для инъекций 320 мг/мл, 20 мл	флако н	3 427,14
90	Йодиксанол	раствор для инъекций 320 мг/мл, 50 мл	флако н	7 806,13
93	Йопромид	раствор для инъекций 300 мг/мл, 100 мл	флако н	12 933,09
94	Йопромид	раствор для инъекций 300 мг/мл, 20 мл	флако н	2 879,37
95	Йопромид	раствор для инъекций 300 мг/мл, 50 мл	флако н	6 861,91
96	Йопромид	раствор для инъекций 370 мг/мл, 100 мл	флако н	15 066,67
97	Йопромид	раствор для инъекций 370 мг/мл, 50 мл	флако н	8 038,91

Как видно из представленной выше таблицы, разница в стоимости контрастных веществ составляет 10 и более раз.

Таким образом, экстраполируя данные вышепредставленной публикации о стоимости контрастных веществ на основе гадолиния на Республику Казахстан, а также оценивая стоимость препаратов, представленных в приказе Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан № 689, можно сделать вывод о том, что международные данные о более высокой стоимости контрастных веществ на основе гадолиния совпадают с данными, представляемыми Министерством здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-142 от 15 июня
2016г.

9 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

При проведении информационного поиска по заданной тематике были найдены лишь публикации, описывающие случай или серию случаев. Это, по всей вероятности, связано с тем, что ЭРПХГ с гадолинием проводят лишь тем пациентам, у которых наблюдается непереносимость йодосодержащих препаратов, а это – единичные случаи.

Учитывая тип найденных публикаций, медицинская технология «Проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с применением контрастного вещества на основе Гадолиния» имеет уровень доказательности «С».

Выводы:

1. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография является изученным и активно применяемым методом диагностики заболеваний панкреатобилиарной системы.
2. По данным различных авторов, данный метод исследования является безопасным, однако имеется вероятность развития осложнений данной манипуляции (панкреатит, холангит, кровотечение, сепсис).
3. Контрастирование препаратами, содержащими гадолиний, показано при непереносимости пациентами препаратов йода.
4. Стоимость контраста с гадолинием значительно выше йодосодержащего контраста.
5. Данный метод является новым для Республики Казахстан.
6. Условия для внедрения данного метода в Республике Казахстан имеются.

Преимущества метода:

1. возможность применения у пациентов с противопоказаниями к йодосодержащим рентгенконтрастным веществам или аллергической реакцией на йод;
2. ЭРПХГ является достаточно изученным и распространенным методом исследования панкреатобилиарной системы, в медицинских организациях Республики Казахстан, оказывающих услуги эндоскопической диагностики, имеются все необходимые материально-технические условия и обученные специалисты для возможности проведения данного метода.



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-142 от 15 июня
2016г.*

10 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

Недостатки метода:

1. вероятность развития нефрогенного системного фиброза при введении пациентам с нарушением функции почек больших доз контрастного вещества на основе гадолиния;
2. менее четкое изображение по сравнению с йодосодержащим контрастом;
3. более высокая стоимость контраста, содержащего гадолиний.

Заключение:

В настоящее время мировым медицинским сообществом накоплен большой клинический опыт проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Несмотря на повсеместное применение данной технологии, использование гадолиния в виде контрастного вещества имеет уровень доказательности «С», что связано с небольшим количеством пациентов с аллергией на йодосодержащие контрастные вещества. Осложнения данной процедуры, описываемые различными авторами, не связаны непосредственно с контрастным веществом, а имеют общехирургический характер.

Таким образом, медицинская технология «Проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с применением контрастного вещества на основе Гадолиния» является новым для Республики Казахстан, эффективным и безопасным методом диагностики заболеваний панкреатобилиарной системы и рекомендуется для рассмотрения Медико-экономическим советом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

При проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.

Список использованных источников:

1. Манцеров М.П. «Инструментальная диагностика и малоинвазивное эндоскопическое лечение патологических изменений фатеральной зоны, прогноз и профилактика осложнений» Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва – 2008.



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-142 от 15 июня
2016г.

11 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

2. Аккуратова А.Ю. «Динамическая гепатобилисцинтиграфия в дифференциальной диагностике рубцовых и функциональных изменений большого дуоденального сосочка у больных желчнокаменной болезнью» Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва – 2008.

3. Манцеров М.П. «Инструментальная диагностика и малоинвазивное эндоскопическое лечение патологических изменений фатеральной зоны, прогноз и профилактика осложнений» Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва – 2008.

4. Глебова А.В. «Синдром мирizzi: диагностика и дифференцированное хирургическое лечение» Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Санкт-Петербург – 2014.

**Эксперт по оценке
медицинских технологий**

Ким М.Е.

**Главный специалист
ОМТ и КП**

Мауенова Д.К.

Начальник отдела ОМТ и КП

Ташпагамбетова Н.А.

И.о. руководителя ЦСЗ

Нургалиева Ж.Т.