



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 260 от 30 августа 2018 года

1 из 9

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Медицинская технология «Микрохирургия сосудистых заболеваний головного мозга с использованием флуоресцентной ангиографии с помощью ICG (зеленый индоцианин)»
2. Заявитель	Национальный центр нейрохирургии № 08-1-207 от 19 февраля 2018 года
3. Заявленные показания к применению	Церебро-васкулярные заболевания, требующие микрохирургического лечения
4. Альтернативные методы (компараторы)	Нейрохирургический микроскопический визуальный осмотр, Интраоперативная цифровая субтракционная ангиография (иЦСА), Интраоперационная микродоплеровская ультрасонография (иМДУ).
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>ICG ангиография применяется с целью интраоперационной оценки состояния мозгового кровообращения. При интравенозном введении контрастное вещество захватывается белками плазмы и остается внутри сосуда, что позволяет визуализировать кровеносные сосуды специальным микроскопом с функцией «ангио-режим». Применение ICG ангиографии дает возможность интраоперационно визуализировать окклюзию артерий малого диаметра, что позволяет проводить немедленную коррекцию при микрохирургии аневризм и артериовенозных мальформаций и, таким образом, минимизировать риски интра- и послеоперационных осложнений.</p> <p>Согласно данным Заявителя планируется применение данной технологии в рамках действующих тарифов.</p>
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Наличие микроскопа с функцией видеоангиографии
7. Результаты ОМТ	<p>Преимущества метода: Относительно низкая стоимость, простота в использовании, высокое разрешение, быстрый сбор изображений.</p> <p>Недостатки метода: Видеоангиография с индоцианин зеленым способна визуализировать только сосуды в поле зрения операционного микроскопа. Имеются трудности визуализации глубоких сосудистых структур или структур, покрытых сгустками крови. Кроме того, метод имеет ограниченную способность выполнять повторные измерения в короткие интервалы из-за</p>



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 260 от 30 августа 2018 года

2 из 9


Отчет оценки медицинской технологии

остаточной флуоресценции.

Видеоангиография с индоцианин зеленым помогает снизить риски ошибок клипирования аневризм во время микрохирургического вмешательства по сравнению с простым нейрохирургическим микроскопическим визуальным осмотром.

Тем не менее, данный метод следует рассматривать в качестве дополнительного, а не заменяющего цифровую субтракционную ангиографию, признанную на данный момент «золотым стандартом» в оценке состояния мозгового кровотока во время и после хирургических вмешательств.

По некоторым данным Видеоангиография с индоцианин зеленым имеет некоторые преимущества перед DSA в отношении стоимости на одного пациента. Однако низкий уровень доказательности найденных исследований не позволяет сделать однозначные выводы в отношении сравнительной затратоэффективности метода.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан	
	Центр рациональной клинической практики	
Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 260 от 30 августа 2018 года	3 из 9
Отчет оценки медицинской технологии		

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков.

Согласно обзору литературы, проведенному A. Scerrati et all. и опубликованному в 2014 году, ICG-VA применяться в нейрохирургии начала относительно недавно, но несмотря на это сразу же получила применение по целому ряду показаний, и их число неуклонно растет. Наибольшее распространение данный метод получил в микрохирургии сосудистых патологий головного мозга, включая аневризмы, шунты, артерио-венозные мальформации, артерио-венозные фистулы, а также в диагностике кортикальной перфузии.¹

Аневризма сосудов головного мозга – представляет собой ограниченное или диффузное выпячивание стенки артерии или расширение её просвета вследствие её истончения или растяжения.²

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние представляет собой опасное для жизни состояние, которое, несмотря на все последние достижения в области микрохирургической и эндоваскулярной хирургии по-прежнему ассоциировано с высокой заболеваемостью и смертностью.³

Артериовенозные мальформации – врожденная аномалия развития сосудистой системы головного мозга представляющая собой различной формы и величины клубки, образованные вследствие беспорядочного переплетения патологических сосудов. В артериовенозных мальформациях чаще всего отсутствует капиллярная сеть, вследствие чего осуществляется прямое шунтирование крови из артериального бассейна в систему поверхностных и глубоких вен.⁴

1.2. Популяция. Распространённость/заболеваемость.

Согласно данным аутопсий и ангиографических исследований около 2% генеральной популяции имеют внутрочерепные аневризмы⁵, большинство из которых имеют низкие риски развития кровотечений. Однако подсчитано, что только в США

¹ Scerrati A, Della Pepa GM, Conforti G, Sabatino G, Puca A, Albanese A, Maira G, Marchese E, Esposito G. Indocyanine green video-angiography in neurosurgery: a glance beyond vascular applications. Clin Neurol Neurosurg. 2014 Sep;124:106-13.

² Клинический протокол диагностики и лечения «Аневризма сосудов головного мозга», доступен по ссылке <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly>

³ Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet 360:1267–1274

⁴ Клинический протокол диагностики и лечения «Артериовенозные мальформации головного мозга», доступен по ссылке <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly>

⁵ de Vries EN, Hollmann MW, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boormeester MA: Development and validation of the SURgical Patient Safety System (SURPASS) checklist. Qual Saf Health Care 18:121–126, 2009



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 260 от 30 августа 2018 года

4 из 9

Отчет оценки медицинской технологии

приблизительно у 30 000 человек ежегодно развивается субарахноидальное кровоизлияние (САК)⁶. Распространенность САК составляет 2-23 на 100 000 человек.⁷⁸

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

Данные о заболеваемости и смертности от аневризм варьируют в зависимости от множества характеристик как пациентов, так и самих аневризм и по некоторым данным составляют 4-11% и 1-3% соответственно. В случае разрыва аневризм эти показатели гораздо выше и напрямую зависят от степени кровоизлияния. Наиболее часто встречающимися осложнениями во время открытых черепно-мозговых операций являются гипергликемия, ассоциированная с кровоизлиянием (27-71%), гипонатриемия (34-57% среди пациентов с САК), новые инфаркты мозга (до 40%), интраоперационные разрывы (7-35%), неполная облитерация аневризмы (5-18%), окклюзия крупных сосудов (3-12%) и др.⁹

2. Существующие методы лечения

Подходы к лечению аневризм (без разрыва) по сей день остаются весьма противоречивыми и зависят от множества факторов, таких как размер, локализация, морфологическая картина, возраст пациента, анамнез, а также наличие оборудования и специалистов для проведения микрососудистых вмешательств

С целью прямой или косвенной оценки возможности остаточного кровоизлияния и/или наличия скомпрометированного кровотока в артериальном комплексе аневризмы для точного размещения клипса были разработаны и внедрены в клиническую практику различные методологии и методы.

Наряду с флуоресцентной ICG ангиографией (ICG-VA) интраоперационная цифровая субтракционная ангиография (DSA) и интраоперационная микродоплеровская ультрасонография (MDU) являются наиболее часто применяемыми методами прямой оценки.

6 Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 40:994–1025, 2009

7 Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. Stroke 27:625–629, 1996

8 Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R: A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. Stroke 31:1054–1061, 2000

9 Wong JM, Ziewacz JE, Ho AL, Panchmatia JR, Kim AH, Bader AM, Thompson BG, Du R, Gawande AA. Patterns in neurosurgical adverse events: open cerebrovascular neurosurgery. Neurosurg Focus. 2012



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 260 от 30 августа 2018 года

5 из 9

Отчет оценки медицинской технологии

Мониторинг моторных и соматосенсорных вызванных потенциалов и региональный мониторинг мозгового кровообращения в свою очередь являются наиболее популярными методами проверки правильности размещения клипсов и поддержания кровотока во время микрохирургических вмешательств¹⁰.

Несмотря на то, что перечисленные методы значительно отличаются по точности, чувствительности и воспроизводимости, широко признано, что DSA является самым точным и чувствительным методом для немедленного обнаружения присутствия любой остаточной шейки аневризмы и / или любых обструкций сосудов. Данный метод считается «золотым стандартом» однако, DSA требует наличия специальной дорогостоящей аппаратуры, материалов и высококвалифицированного персонала, что связано с высокими затратами.

В целях выявления ишемии коры с недавнего времени также применяются такие методы как лазерная доплеровская флоуметрия, фото-спектрометрия, полярография, транскраниальная пара-инфракрасная спектроскопия и Рамановская спектроскопия (спектроскопия комбинационного рассеяния)¹⁰. Однако, следует отметить, что эти методы представляют собой больше исследовательские методы и не используются в рутинной клинической практике.

Вмешательство

2.1. Необходимость внедрения

Раннее выявление субоптимальной позиции клипирования аневризмы позволяет хирургу своевременно принимать все необходимые корректирующие действия и, таким образом, минимизировать риски интра- и послеоперационных осложнений.

2.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания.

ICG-VA применяется с целью интраоперационной оценки состояния мозгового кровообращения. При интравенозном введении в рекомендуемых дозах 0,2-0,5 мг/кг с максимальной суточной дозой 5 мг/кг контрастное вещество захватывается белками плазмы и остается внутри сосуда, что позволяет визуализировать кровеносные сосуды. Применение ICG-VA дает возможность интраоперационно при помощи околоинфракрасной чувствительной цифровой камеры визуализировать окклюзию артерий малого диаметра, что позволяет проводить немедленную коррекцию при микрохирургии

¹⁰ Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. The role of intraoperative micro-Doppler ultrasound in verifying proper clip placement in intracranial aneurysm surgery. *Neuroradiology*. 2012



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 260 от 30 августа 2018 года

6 из 9

Отчет оценки медицинской технологии

аневризм и артериовенозных мальформаций. ICG-VA также применяется в оценке микроанастомозов при реваскуляризирующих вмешательствах.

Показания

- Сосудистые заболевания головного мозга, требующие микрохирургического лечения

Противопоказания

- Повышенная чувствительность и непереносимость к индоцианину зеленому, натрию йодиду и другим йодсодержащим препаратам;
- Гипертиреоз, автономные аденомы щитовидной железы;
- Гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных;

2.3. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Побочные явления применения индоцианин зеленого сопоставимы с таковыми при применении других видов контрастных веществ с частотой от 0,05% (гипотензия, аритмия, анафилактический шок) до 0,2% (тошнота, зуд, обмороки, кожные реакции).¹¹

2.4. Опыт использования в мире (какие производители).

Флуоресцентная ангиография впервые начала применяться в офтальмологии для измерения кровотока сетчатки. В 1967 году Feindel и другие впервые применили концепцию флуоресцентной ангиографии для интраоперационной визуализации церебральной микроциркуляции.¹² Индоцианин зеленый был одобрен FDA (США) как контрастное вещество в 1956 и 1975 для оценки сердечного кровотока, функциональных проб печени и ангиографии в офтальмологии. В 2003-2005 гг Raabe и др. продемонстрировали эффективность ангиографии с индоцианин зеленым для интраоперационной оценки состояния мозгового кровотока¹³, после чего ICG-VA быстро

11 Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. AJR Am J Roentgenol 2001;176:1385-8.

12 Feindel W, Yamamoto YL, Hodge CP, Intracarotid fluorescein angiography: a new method for examination of the epicerebral circulation in man, Can Med Assoc J, 1967;96:1-7.

13 Raabe A, Beck J, Gerlach R, et al., Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow, Neurosurgery, 2003;52:132-9.

Raabe A, Nakaji P, Beck J, et al., Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery, J Neurosurg, 2005;103:982-9.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 260 от 30 августа 2018 года

7 из 9

Отчет оценки медицинской технологии

стала стандартной методикой для интраоперационной идентификации ошибок клипирования аневризм во множестве нейрохирургических центров во всем мире.¹⁴

Используемое оборудование: система FLOW 800 (Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Германия)

2.5. Опыт использования в Казахстане.

Предлагается впервые. Ранее технология заявлялась Заявителем для оценки в 2015 году. Согласно Экспертному заключению на применение новой медицинской технологии №98 от 23 июня 2015 года технология Микрохирургия сосудистых заболеваний головного мозга с использованием флуоресцентной ангиографии с помощью ICG (зеленый индоцианин)» является относительно безопасным методом с недостаточно доказанной эффективностью и была рекомендована для рассмотрения Медико-экономическим советом МЗСР РК.

2.6. Затраты/Стоимость.

Согласно данным Заявителя планируется применение данной технологии в рамках действующих тарифов.

3. Поиск доказательств

3.1. Стратегия поиска

Был проведен поиск литературы в электронных базах данных Pubmed, Cochrane, MEDLINE и EMBASE. При проведении поиска литературы использовались ключевые слова (("indocyanine green"[MeSH Terms] OR ("indocyanine"[All Fields] AND "green"[All Fields]) OR "indocyanine green"[All Fields]) AND ("angiography"[MeSH Terms] OR "angiography"[All Fields])). В качестве дополнительных фильтров использовались слова: "neurosurgical procedures", "neurosurgery", "aneurysm", "brain", "cerebral", "clip", "clipping".

Так как в 2015 году отделом оценки медицинских технологий Республиканского центра развития здравоохранения МЗ РК уже проводилась оценка данной технологии (Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии №98 от 23 июня 2015 года) на основании заявки АО «Национальный центр нейрохирургии» (№09-3-86 от 20.01.2015 г.) при поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы следующие: опубликованные за последние 4 год (2015 - 2018 гг.), имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов.

14 Hardesty DA, Thind H, Zabramski JM, Spetzler RF, Nakaji P. Safety, efficacy, and cost of intraoperative indocyanine green angiography compared to intraoperative catheter angiography in cerebral aneurysm surgery. J Clin Neurosci. 2014;21(8):1377-1382.



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 260 от 30 августа 2018 года

8 из 9

Отчет оценки медицинской технологии

3.2. Эффективность и безопасность

В 2018 году *M.Riva et all.* опубликовали результаты систематического обзора литературы и мета-анализа эффективности применения интраоперационной флуоресцентной видеоангиографии с индоцианин зеленый (ICG-VA) в отношении точности идентификации ошибок клипирования аневризм, таких как остаточные аневризмы и/или стеноз сосудов. В качестве исходов оценивались точность ICG-VA по сравнению с микроскопическим визуальным осмотром и DSA. По данным авторов частота случаев выявления ошибок клипирования пропущенных при визуальном осмотре и выявленных ICG-VA составила 6,1% (95% ДИ: 4,2-8,2), частота выявления ошибок клипирования пропущенных ICG-VA, но выявленных DSA - 4,5% (95% ДИ: 1,8-8,3). В связи с этим, авторы пришли к выводу, что ICG-VA может рассматриваться скорее в качестве дополнительного к DSA метода исследования, чем заменяющего его. В то же время, включение других интраоперационных инструментов, таких как флоуметрия или электрофизиологический мониторинг, может устранить необходимость в интраоперационной DSA для идентификация стеноза сосудов. Тем не менее по мнению авторов DSA остается лучшим методом оценки мозгового кровообращения во время хирургических вмешательств по поводу клипирования аневризм.¹⁵ Необходимо отметить, что данный обзор имел некоторые ограничения. Так, самими авторами отмечается низкое качество и статистическая неоднородность исследований, вошедших в обзор.

3.3. Экономическая эффективность/ Результаты экономической оценки.

Поиск новых данных по экономической эффективности применения ICG-VA в нейрохирургической практике не дал результатов.

4. Заключение

Преимущества метода: Относительно низкая стоимость, простота в использовании, высокое разрешение, быстрый сбор изображений.

Недостатки метода: Видеоангиография с индоцианин зеленым способна визуализировать только сосуды в поле зрения операционного микроскопа. Имеются трудности визуализации глубоких сосудистых структур или структур, покрытых

15 Riva M, Amin-Hanjani S, Giussani C, De Witte O, Bruneau M. Indocyanine Green Videoangiography in Aneurysm Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2018 Aug 1;83(2):166-180



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

Центр рациональной клинической практики

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 260 от 30 августа 2018 года

9 из 9

Отчет оценки медицинской технологии

сгустками крови. Кроме того, метод имеет ограниченную способность выполнять повторные измерения в короткие интервалы из-за остаточной флуоресценции.¹⁶

4.1. Выводы о клинической эффективности и безопасности.

Видеоангиография с индоцианин зеленым помогает снизить риски ошибок клипирования аневризм во время микрохирургического вмешательства по сравнению с простым нейрохирургическим микроскопическим визуальным осмотром.

Тем не менее, данный метод следует рассматривать в качестве дополнительного, а не заменяющего цифровую субтракционную ангиографию, признанную на данный момент «золотым стандартом» в оценке состояния мозгового кровотока во время и после хирургических вмешательств.

4.2. Выводы об экономической эффективности.

По некоторым данным Видеоангиография с индоцианин зеленым имеет некоторые преимущества перед DSA в отношении стоимости на одного пациента.¹⁷ Однако низкий уровень доказательности найденных исследований не позволяет сделать однозначные выводы в отношении затратоэффективности метода.

5. Конфликт интересов

Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует.

Эксперт ОМТ

Кошербаева Л.К.

Главный эксперт-аналитик
отдела оценки медицинских технологий

Гаитова К.К.

Начальник отдела
оценки медицинских технологий

Карагизова А.Б.

Руководитель Центра рационального
использования лекарственных средств и
медицинских технологий

Табаров А.Б.

16 Khurana VG, Seow K, Duke D. Intuitiveness, quality and utility of intraoperative fluorescence videoangiography: Australian Neurosurgical Experience. Br J Neurosurg. 2010;24(2):163-172

17 Hardesty DA, Thind H, Zabramski JM, Spetzler RF, Nakaji P. Safety, efficacy, and cost of intraoperative indocyanine green angiography compared to intraoperative catheter angiography in cerebral aneurysm surgery. J Clin Neurosci. 2014 Aug;21(8):1377-82.