



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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29июня 2018 г.

1 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

**Краткое резюме**

1. Объект экспертизы	Имплантация или замена интратекальной баклофеновой помпы у пациентов с тяжелой формой детского церебрального паралича
2. Заявитель, номер, дата исх.письма	Корпоративный фонд «University Medical Center» №154 от 25.01.2018г
3. Заявленные показания к применению	G80.0 Спастический церебральный паралич, квадриплегия G80.1 Спастический церебральный паралич, диплегия G80.2 Спастический церебральный паралич, гемиплегия G80.3-Дискинетический церебральный паралич
4. Альтернативные методы, применяемые в Республике Казахстан	Пероральный прием баклофена – прямой компаратор. Другие компараторы: <ul style="list-style-type: none"><li>• Массаж;</li><li>• лечебная гимнастика;</li><li>• вспомогательные технические приспособления, в том числе и для лечебной гимнастики: нагрузочный костюм («Адели», «Гравистат»), пневмокостюм («Атлант»);</li><li>• логопедическая работа;</li><li>• занятия с психологом;</li><li>• медикаментозная терапия: толперизон;</li><li>• препараты ботулинотоксина: «диспорт», «ботокс», «ксеомин»;</li><li>• оперативные ортопедические вмешательства: сухожильная пластика, сухожильно-мышечная пластика, коррегирующая остеотомия, артродез, хирургическое устранение контрактур вручную (например, операции по Ульзибату) и с использованием дистракционных аппаратов;</li><li>• функциональная нейрохирургия: селективная ризотомия, селективная невротомия, хроническая эпидуральная нейростимуляция спинного мозга, операции на подкорковых структурах головного мозга</li></ul>
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Минимально-инвазивный метод лечения тяжелой формы ДЦП, не поддающегося медикаментозной терапии, характеризующийся таргетной доставкой баклофена в интратекальное пространство. По информации, представленной Заявителем, общие расходы на проведение данной технологии составляют 6 867 436 тенге.



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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29июня 2018 г.

2 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

<p>6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства</p>	<p>Согласно информации, представленной Заявителем, имеется полный спектр материально-технического оснащения и обученный персонал, необходимый для внедрения данной технологии: операционная, оснащенная согласно существующим нормативным актам и включающая в себя видеоэндоскопический комплекс для проведения общехирургических вмешательств, набор инструментов для малоинвазивных эндоскопических вмешательств и лапароскопических операций, врачи-нейрохирурги, анестезиологи и альгологи, прошедшие подготовку по имплантации интратекальной баклофеновой помпы.</p>
<p>7. Результаты ОМТ</p>	<p>Найденные в базах данных доказательной медицины исследования делают осторожные выводы относительно эффективности ИТВ у детей с ДЦП. Так, в более раннем систематическом обзоре (Pin, 2011) делается вывод, что не существует доказательств, подтверждающих необходимость клинического использования ИТВ у детей и подростков со спастическими и/или дистоническими состояниями церебрального происхождения без проведения дальнейших проспективных исследований. В то же время, в более позднем систематическом обзоре (Fehlings, 2018) отмечается, что существует вероятность того, что ИТВ является эффективным методом уменьшения симптомов дистонии (уровень доказательности С). Анализ найденных исследований по оценке безопасности ИТВ в лечении ДЦП показывает приемлемые результаты. По результатам найденных исследований, посвященных оценке ИТВ, можно сделать однозначный вывод о ее экономической эффективности. Данный вид терапии имеет высокие затраты в течение первого года с момента имплантации, но дальнейшая эксплуатация устройства позволяет сделать его высоко рентабельным.</p>





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29 июня 2018 г.

3 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

**1. Описание заболевания**

**1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков**

Детский церебральный паралич (ДЦП) — это термин, объединяющий группу хронических непрогрессирующих симптомокомплексов двигательных нарушений, вторичных по отношению к поражениям или аномалиям головного мозга, возникающим в перинатальном периоде<sup>1</sup>. Недоношенность является один из самых серьёзных факторов риска развития ДЦП и присутствует практически в половине всех случаев его развития. Другими причинами являются:

- нарушение развития головного мозга
- хроническая внутриутробная гипоксия плода, различного генеза
- гипоксически-ишемические поражения головного мозга
- внутриутробные инфекции, особенно вирусные (чаще герпесвирусные)
- несовместимость крови плода и матери (Rh-конфликт и др.) с развитием гемолитической желтухи новорождённых
- травматические поражения головного мозга в интра- и постнатальном периоде
- инфекционное поражение головного мозга в постнатальном периоде
- токсические поражения головного мозга (отравления свинцом и др.)
- ятрогенные причины

ДЦП не является наследственным заболеванием, но ряд генетических факторов участвуют в развитии заболевания (примерно в 14 % случаев)<sup>2</sup>.

**1.2. Популяция (характеристика, количество)**

На долю различных клинических форм ДЦП приходится:

- спастическая тетраплегия— 2 %
- спастическая диплегия — 40 %
- гемиплегическая форма — 32 %
- дискинетическая форма — 10 %
- атаксическая форма — 15 %

Примерно у 30—50% людей с ДЦП наблюдается нарушение интеллекта. Затруднения в мышлении и умственной деятельности более распространены среди пациентов со спастической квадриплегией, чем среди страдающих от других видов церебрального паралича<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Cerebral Palsy: Hope Through Research (англ.). National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2013).

<sup>2</sup> G McMichael, M N Bainbridge, E Haan, M Corbett, A Gardner, S Thompson, B W M van Bon, C L van Eyk, J Broadbent, C Reynolds, M E O'Callaghan, L S Nguyen, D L Adelson, R Russo, S Jhangiani, H Doddapaneni, D M Muzny, R A Gibbs, J Gecz and A H MacLennan Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy // Molecular Psychiatry. — 2015. — № 10 February 2015.

<sup>3</sup> Oskoui M., Coutinho F., Dykeman J., Jetté N., Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. (англ.) // Developmental medicine and child neurology. — 2013. — Vol. 55, no. 6. — P. 509—519.





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29июня 2018 г.

4 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

**1.3. Распространённость/заболеваемость**

Заболеваемость ДЦП оценивается в размере 2 случаев на 1000 новорожденных (у мальчиков ДЦП встречается чаще в 1,33 раза)<sup>4</sup>. В Казахстане на 1 января 2015 года зарегистрировано 13 238 детей, страдающих ДЦП. А в 2010 году их было 11 018.

Сведения, представленные Корпоративным фондом «University Medical Center» за 2016 год

№	Регион	Количество во детского населения	Количество детей с ограниченными возможностями	Кол-во детей с ДЦП	Показатель ДЦП на 100 тыс. детского населения	Койки РЦ в МЗ РК	Пролеченные за 2016 год	Обеспеченность реабилитационными койками на 10 тыс. детского населения	Потребность в реабилитационных койках на 10тыс. населения
1	Акмолинская	181680	2654 (1,46%)	564	2,8	200 Бай, Болашак)	3 518	11,2	190
2	Актюбинская	253011	2992 (1,18%)	853	2,4				200
3	Алматинская	612122	8651 (1,41%)	1798	3,0				600
4	Атырауская	197650	2921 (1,48%)	705	3,5				200
5	ВКО	293132	4980 (1,7%)	786	2,5				340
6	Жамбылская	369891	5876 (1,7%)	1299	3,7	150 (10)	2 3(164)	0,3	380
7	ЗКО	154400	2601 (1,7%)	535	3,1				190
8	Карагандинская	292883	5342 (1,8%)	913	3,1	150	1 168	5,1	350
9	Кызылординская	359086	4976 (1,4%)	927	3,1	50	701	1,9	320
10	Костанайская	204319	3002 (1,5%)	637	3,3				180
11	Мангистауская	193820	4198(2,17%)	558	2,4				280

<sup>4</sup> Oskoui M., Coutinho F., Dykeman J., Jetté N., Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. (англ.) // Developmental medicine and child neurology. — 2013. — Vol. 55, no. 6. — P. 509—519.





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29 июня 2018 г.

5 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

12	Павлодарская	190212	2786 (1,46%)	619	3,3	амб.	9 950		190
13	СКО	114929	2194 (1,9%)	352	3,1				150
14	ЮКО	1062702	17461 (1,64%)	3193	3,4	300	6 098	2,8	1 230
15	г. Алматы	427614	5314 (1,24%)	1243	2,6	123	1 690	2,9	380
16	г. Астана	223050	3714 (1,67%)	850	3,8	300	4 269	13,6	260
	<b>РК</b>	<b>5 130</b>	<b>79 662</b> (1,55% от всего дет.нас.)	<b>15832</b> (19,9% от детей- инв.)	<b>3,1</b>	<b>1273</b>	<b>30 047</b> (27 254)	<b>2,3</b>	<b>5 440</b>

Сведения о пролеченных больных в разрезе диагнозов МКБ-10 за период с 01.01.2015 по 31.12.2015г

Диагноз МКБ-10		Всего пролечено	из них						Проведено койко-дней	Средняя длительность пребывания больных	Всего умерло	из них					
Наименование	Код		дети до 1 года	дети 1-14 лет	подростки 15-17 лет	взрослые 18-59 лет	взрослые 60-69 лет	старше 70 лет				дети до 1 года	летальность (%)	дети 1-14 лет	летальность (%)	подростки 15-17 лет	летальность (%)
Спастический церебральный паралич	G80.0	1 859	18	1	39	103	0	0	21	11,8	8	1	0,1	6	0,3	1	0,1
Спастическая диплегия	G80.1	2 445	68	2	12	11	0	1	42	17,2	2	0	0,0	2	0,1	0	0,0
Спастическая гемиплегия	G81.1	139	5	123	5	5	0	1	1	11,2	1	0	0,0	1	0,7	0	0,0
Спастическая параплегия	G82.1	41	3	26	2	9	1	0	430	10,5	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Спастическая тетраплегия	G82.4	94	10	77	1	5	1	0	956	10,2	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29июня 2018 г.

6 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

Сведения о пролеченных больных в разрезе диагнозов МКБ-10 за период 01.01.2016г по 31.12.2016г

Диагноз МКБ-10		Всего пролечено	из них						Проведено койко-дней	Средняя длительность пребывания больных	Всего умерло	из них					
Наименование	Код		дети до 1 года	дети 1-14 лет	подростки 15-17 лет	взрослые 18-59 лет	взрослые 60-69 лет	старше 70 лет				дети до 1 года	летальность (%)	дети 1-14 лет	летальность (%)	подростки 15-17 лет	летальность (%)
Спаستический церебральный паралич	G80.0	1 776	185	1 419	49	122	1	0	20 068	11,3	10	1	0,1	8	0,5	1	0,1
Спастическая диплегия	G80.1	2 576	80	2 337	14	18	0	0	43 128	16,7	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Спастическая гемиплегия	G81.1	101	4	92	3	2	0	0	1 064	10,5	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Спастическая параплегия	G82.1	56	4	39	1	11	1	0	598	10,7	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Спастическая тетраплегия	G82.4	54	8	41	0	5	0	0	562	10,4	2	0	0,0	2	3,7	0	0,0

Сведения о пролеченных больных в разрезе диагнозов МКБ-10 за период 01.01.2017г по 31.12.2017г

Диагноз МКБ-10		Всего пролечено	из них						Проведено койко-дней	Средняя длительность пребывания больных	Всего умерло	из них					
Наименование	Код		дети до 1 года	дети 1-14 лет	подростки 15-17 лет	взрослые 18-59 лет	взрослые 60-69 лет	старше 70 лет				дети до 1 года	летальность (%)	дети 1-14 лет	летальность (%)	подростки 15-17 лет	летальность (%)
Спастический церебральный паралич	G80.0	2 229	155	1 809	81	182	1	1	26 539	11,9	12	0	0,0	12	0,5	0	0,0
Спастическая диплегия	G80.1	2 988	55	2 741	164	27	1	0	49 396	16,5	3	1	0,0	2	0,1	0	0,0
Спастическая гемиплегия	G81.1	130	7	113	1	8	0	1	1 420	10,9	2	0	0,0	0	0,0	2	1,5
Спастическая параплегия	G82.1	49	5	30	1	13	0	0	578	11,8	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Спастическая тетраплегия	G82.4	63	6	47	1	9	0	0	846	13,4	3	1	1,6	2	3,2	0	0,0

#### 1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Не смотря на относительно редкую встречаемость, ДЦП является социально-значимой проблемой по целому ряду причин. Во-первых, данное заболевание берет свое начало в перинатальном периоде и продолжается на протяжении всей жизни пациента, которая лишь в





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29июня 2018 г.

7 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

редких случаях превышает 20 лет. Во-вторых, расходы на лечение и реабилитацию пациента являются значительными и, преимущественно, выплачиваются из средств бюджета. Если принять во внимание и тот факт, что данные пациенты нуждаются в круглосуточном уходе и их матери бывают вынуждены отказаться от трудовой деятельности ради его обеспечения, социально-экономические последствия ДЦП становятся еще более значимыми.

## **2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане**

### **2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее**

В основе коррекции спастических двигательных расстройств при ДЦП лежит онтогенетически последовательное становление двигательных функций путём последовательной стимуляции цепных установочных выпрямительных рефлексов при ослаблении патологической миелэнцефальной постуральной активности рефлекс-запрещающими позициями. С этой целью в Казахстане применяются:

- Массаж;
- лечебная гимнастика;
- вспомогательные технические приспособления, в том числе и для лечебной гимнастики: нагрузочный костюм («Адели», «Гравистат»), пневмокостюм («Атлант»);
- логопедическая работа;
- занятия с психологом;
- медикаментозная терапия: препараты снижающие тонус мышц — баклофен, толперизон;
- препараты ботулиноксина: «диспорт», «ботокс», «ксеомин»;
- оперативные ортопедические вмешательства: сухожильная пластика, сухожильно-мышечная пластика, корригирующая остеотомия, артродез, хирургическое устранение контрактур вручную (например, операции по Ульзибату) и с использованием дистракционных аппаратов;
- функциональная нейрохирургия: селективная ризотомия, селективная невротомия, хроническая эпидуральная нейростимуляция спинного мозга, операции на подкорковых структурах головного мозга.

Однако прямым аналогом рассматриваемой технологии является только пероральное введение баклофена.

### **2.2. Стоимость/Затраты. Стоимость препарата Баклофен не зарегистрирована в РК.**

### **2.3. Недостатки**

К недостаткам перорального приема баклофена относят развитие побочных эффектов со стороны печени и почек, из-за чего бывает трудно обеспечить дозировку, достаточную для контроля клинических проявлений ДЦП. Недостатком не прямых аналогов рассматриваемой технологии (нейрохирургических вмешательств) является неконтролируемая мышечная слабость, которая отмечается у ряда пациентов и ухудшает локомоторные функции больных, использующих спастическую ходьбу.





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29 июня 2018 г.

8 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

### **3. Вмешательство**

#### **3.1. Необходимость внедрения**

Необходимость внедрения данной технологии связана с тем фактом, что она является минимально-инвазивным методом лечения тяжелой формы ДЦП, не поддающегося медикаментозной терапии и характеризуется таргетной доставкой баклофена в интратекальное пространство. Данный метод лечения не является патогенетическим (он не устраняет заболевание), это так называемое паллиативное лечение, однако такой вид введения препарата позволяет избежать побочных эффектов лечения за счет непосредственной доставки препарата к месту воздействия минуя печень и почки. Баклофен в таблетированной форме обладает низкой биодоступностью: соотношение его концентрации в крови к концентрации в спинномозговой жидкости составляет не более 10/1. В связи с этим, для достижения клинического эффекта необходимо значительно увеличивать дозировку препарата, что вызывает появление побочных реакций. К наиболее частым побочным эффектам терапии Баклофеном у детей относят сонливость, головную боль и атаксию. В 10% случаев отмечается тошнота и бессонница. Следует отметить, что побочные эффекты у детей встречаются чаще, чем у взрослых. При непосредственном введении Баклофена в ликвор можно быстро достичь необходимой терапевтической концентрации препарата: до 400 мкг/день и более, в то время как при пероральном приеме максимально возможная концентрация Баклофена в ликворе в 10 раз ниже<sup>5</sup>.

#### **3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации**

Это метод лечения спастичности (патологического напряжения мышц) различной этиологии, который заключается в введении препарата непосредственно в спинной мозг, посредством специального устройства. Резервуар с препаратом устанавливается под кожу и из него по катетеру к спинному мозгу вводится препарат в индивидуально подобранной дозировке. Помимо тяжелой формы детского церебрального паралича, показанием к применению данной технологии служат тяжелая форма постинсультного спастического синдрома и тяжелая форма спастического синдрома после черепно-мозговой травмы.

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации;
- инкурабельная лекарственная зависимость;
- наличие в анамнезе суицидальных попыток, сопровождающих тяжелую психическую патологию;
- психические нарушения с явными признаками соматизации;
- интеллектуальная ограниченность пациента, препятствующая использованию системы для нейростимуляции.

#### **3.3. История создания, различные модели/версии/модификации**

<sup>5</sup> Vitzum C, Olney B. Intrathecal baclofen therapy and the child with cerebral palsy. Orthop Nurs. 2000 Jan-Feb;19(1):43-8.





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№246 от 29июня 2018 г.**

**9 из 15**

**Отчет оценки медицинской технологии**

История создания баклофеновой помпы берет свое начало в 1980-х годах. Впервые сообщение об эффективном лечении спастичности за счет имплантации баклофеновой помпы было сделано R. Penn and J. Kroin в 1984 году. В дальнейшем появился ряд работ, показавших эффективность интратекальной терапии Баклофеном у больных рассеянным склерозом и последствиями травмы спинного мозга. В 1991 году появилось сообщение об эффективности введения Баклофена у больного ДЦП, а уже в 1993 году была подтверждена эффективность применения баклофеновой помпы для лечения спастических форм ДЦП. В настоящее время баклофеновая помпа широко применяется для лечения спастических синдромов различной этиологии. Баклофен является производным основного тормозного медиатора ЦНС – гамма-амино-масляной кислоты (ГАМК). Этот препарат действует на уровне мотонейронов спинного мозга. За счет этого усиливается торможение мотонейронов и происходит угнетение миотатических рефлексов, а как следствие – снижение спастичности и гиперкинезов<sup>6</sup>.

3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в Казахстане

Согласно информации, представленной Заявителем, имеется полный спектр материально-технического оснащения и обученный персонал, необходимый для внедрения данной технологии: операционная, оснащенная согласно существующим нормативным актам и включающая в себя видеоэндоскопический комплекс для проведения общехирургических вмешательств, набор инструментов для малоинвазивных эндоскопических вмешательств и лапароскопических операций, врачи-нейрохирурги, анестезиологи и альгологи, прошедшие подготовку по имплантации интратекальной баклофеновой помпы.

3.5. Опыт использования в мире

Баклофеновая помпа широко применяется для лечения спастических синдромов различной этиологии во всем мире на протяжении последних 20 лет.

3.6. Опыт использования в Казахстане

В Казахстане данная технология внедряется впервые.

3.8. Затраты/Стоимость

По информации, представленной Заявителем, общие расходы на проведение данной технологии составляют 6 867 436 тенге, из них 4.583.520 тенге составляют расходы на набор для имплантации Баклофеновой помпы SynchronomedII, 1.601.256 тенге – на набор врача, 69.360 тенге – на набор перезаправки (3 набора для 1 пациента в год) и 113.300 тенге – расходы лечебного учреждения на одного пациента.

3.9. Правовой статус на территории Казахстана

<sup>6</sup> Richard I, Menei P. Intrathecal baclofen in the treatment of spasticity, dystonia and vegetative disorders. Acta Neurochir Suppl. 2007;97(Pt 1):213-8.





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29 июня 2018 г.

10 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

Заявитель предоставил заключение (разрешительный документ) на ввоз не зарегистрированного лекарственного средства Лиорезал® раствор для интратекального введения 10мг/20 мл и 0,05 мг/мл в ампулах, раствор для интратекального введения на территории РК для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента либо оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов с редкой и (или) особо тяжелой патологией. Заключение Комитета фармации Министерства здравоохранения РК от 24.04.2018г прилагается.

#### **4. Поиск доказательств**

##### **4.1. Поиск (Ключевые слова)**

Поиск литературы состоял из управляемых наборов ключевых слов и фраз, таких как Intrathecal baclofen therapy (IBT) [All Fields] AND cerebral palsy [All Fields].

##### **4.2. Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)**

В результате поиска, выполненного в базах данных доказательной медицины, был найден ряд исследований высокого методологического качества – систематических обзоров/мета-анализов и РКИ, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности данной технологии.

Так, в систематическом обзоре Pin TW (2011г) с соавторами оценили эффективность ИТВ для улучшения ходьбы, способности к передвижению и общей двигательной активности у детей и подростков со спастическими и / или дистоническими состояниями церебрального происхождения. В обзор вошли 15 исследований преимущественно низкого методологического качества. Авторы приходят к выводу, что существует недостаточное количество исследований, посвященных применению ИТВ у детей или подростков с дистонией церебрального происхождения. Не во всех исследованиях использовались объективные показатели исхода для оценки улучшения ходьбы, способности к передвижению и общей двигательной активности участников. Какая-то доля участников исследований продемонстрировала улучшение показателей по всем этим областям, но побочные явления, связанные с терапией, были распространены. Другая часть участников ухудшила свои показатели исхода после проведения ИТВ. Таким образом, по результатам данного систематического обзора можно сделать заключение, что не существует доказательств, подтверждающих необходимость клинического использования ИТВ у детей и подростков со спастическими и/или дистоническими состояниями церебрального происхождения без проведения дальнейших проспективных исследований<sup>7</sup>.

Fehlings D. (2018г) с соавторами провели систематический обзор, посвященный оценке эффективности нейрохирургических и фармакологических вмешательств при лечении дистонии у пациентов с церебральным параличом. В этот обзор вошли исследования, охватывающие пероральный прием баклофена, бензодиазепинов (клоназепам, диазепам, лоразепам),

<sup>7</sup> Pin TW, McCartney L, Lewis J, Waugh MC. Use of intrathecal baclofen therapy in ambulant children and adolescents with spasticity and dystonia of cerebral origin: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2011 Oct;53(10):885-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21635230>





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29 июня 2018 г.

11 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

клонидина, габапентина, леводопы, тригексифенидила, ботулинического токсина, интратекального баклофена (ITB) или глубокой стимуляции мозга (DBS). При этом не было найдено статей по пероральному приему баклофена, бензодиазепинов, клонидина или габапентина, которые бы соответствовали критериям включения. Свидетельства в пользу уменьшения дистонии имели уровень доказательности С (скорее эффективно) для ITB и DBS; уровень доказательности С (скорее неэффективно) для тригексифенидила и уровень U (неадекватные данные) для ботулинического токсина. Из 6 исследований, посвященных оценке эффективности ITB, долговременный эффект в плане снижения дистонии (в течение 12-24 месяцев) был продемонстрирован в 2, что было связано с высоким расположением наконечника катетера. Авторы обзора приходят к заключению, что существует вероятность того, что ITB является эффективным методом уменьшения симптомов дистонии (уровень доказательности С). В целом, существует недостаточно доказательств в пользу эффективности фармакологических и нейрохирургических вмешательств для улучшения двигательных функций, уменьшения боли и облегчения ухода за пациентами. Большинство рекомендаций по фармакологическому и нейрохирургическому лечению дистонии при церебральном параличе основано на мнении экспертов<sup>8</sup>.

Целью систематического обзора Hasnat MJ, Rice JE являлось определить: «Является ли интратекальный баклофен эффективным методом лечения спастичности у детей с церебральным параличом?». Заключение сделанное авторами, что интратекальный баклофен может быть эффективной терапией для снижения спастичности у детей с церебральным параличом, но уровень доказательной базы является на данный момент недостаточным. Как отмечено в обзоре, в настоящее время имеется небольшое количество данных из РКИ, которые свидетельствуют о том, что интратекальный баклофен эффективен для снижения спастичности у детей с церебральным параличом в краткосрочной перспективе. Влияние интратекального баклофена на результат спастичности у детей с церебральным параличом в долгосрочной перспективе менее достоверен. Обоснованность доказательств ограничена небольшими размерами выборок исследований и методологическими ограничениями в исследованиях. Авторами отмечено, что целью терапии может стать, например, улучшение двигательной функции, расширение участия в социальной роли, повышение комфорта, улучшение удобства ухода для других лиц или улучшение качества жизни человека в целом. Имеются некоторые свидетельства того, что интратекальный баклофен облегчает уход и комфортные условия для жизни больных, но все же небольшие размеры выборок и методологические проблемы в исследованиях означают, что эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Интратекальная терапия баклофеном может улучшить общую двигательную функцию у детей с параличом мозга, но необходимы более надежные доказательства<sup>9</sup>.

<sup>8</sup> Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelmann K, Lin JP, Macintosh A, Mink JW, Monbaliu E, Rice J, Silver J, Switzer L, Walters I. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Apr;60(4):356-366.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405267>

<sup>9</sup> Hasnat MJ, Rice JE. Intrathecal baclofen for treating spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 13;(11):CD004552. doi: 10.1002/14651858.CD004552.pub2.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563961>





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29 июня 2018 г.

12 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

**4.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)**

Наряду с оценкой эффективности ИТВ у детей и подростков со спастическими и/или дистоническими состояниями церебрального происхождения, Pin TW (2011г) с соавторами изучали и вопросы, связанные с ее безопасностью. Авторы отмечают, что большинство неблагоприятных событий были в основном связаны с нарушением работы катетера и насоса, инфицированием и проблемами с дозированием баклофена. В большинстве случаев это требовало переустановки катетера и / или удаления насоса<sup>10</sup>.

В систематическом обзоре Fehlings D. (2018г) с соавторами, посвященном изучению эффективности нейрохирургических и фармакологических вмешательств при лечении дистонии у пациентов с церебральным параличом, рассматривались и вопросы, связанные с их безопасностью. В той части обзора, которая была посвящена оценке безопасности ИТВ, отмечается, что частота развития побочных эффектов в самом крупном исследовании из числа включенных в обзор (86 пациентов) составила 26%, причем наиболее частыми явлениями были запоры, за которыми следовала сонливость. Хирургические осложнения отмечались в 38% (протекание спинномозговой жидкости, проблемы с катетером и инфекционные осложнения)<sup>11</sup>.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании Hoving MA (2007) с соавторами изучали и безопасность ИТВ у детей с ДЦП, Всего было зарегистрировано девять побочных эффектов, связанных с ИТВ, включая легкую летаргию у семи детей. У четырнадцати детей отмечались симптомы пониженного давления цереброспинальной жидкости. Авторы приходят к выводу, что профиль безопасности ИТВ является приемлемым у тщательно отобранных детей со спастическим ДЦП<sup>12</sup>.

В ходе ретроспективного клинического исследования, выполненного в условиях медицинского центра в Дании, Overgård TM (2015г) с соавторами описали 10-летние результаты лечения 46 детей с ДЦП при помощи ИТВ. Большинство инфекционных и механических побочных явлений отмечались в течение первых 200 дней с момента имплантации насоса. Общая частота развития осложнений составила 0,40 за каждый год. Авторы данного исследования приходят к выводу, что ИТВ является безопасной технологией<sup>13</sup>.

Motta F (2014г) с соавторами проанализировали частоту и структуру осложнений, связанных с ИТВ у 430 детей, которые получали терапию в условиях медицинского центра в

<sup>10</sup> Pin TW, McCartney L, Lewis J, Waugh MC. Use of intrathecal baclofen therapy in ambulant children and adolescents with spasticity and dystonia of cerebral origin: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2011 Oct;53(10):885-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21635230>

<sup>11</sup> Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelmann K, Lin JP, Macintosh A, Mink JW, Monbaliu E, Rice J, Silver J, Switzer L, Walters I. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2018 Apr;60(4):356-366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405267>

<sup>12</sup> Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Sleypen FA, Vles JS; Dutch Study Group on Child Spasticity. Dev Med Child Neurol. 2007 Sep;49(9):654-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17718820>

<sup>13</sup> Overgård TM, Kjærsgaard-Hansen L, Søb M, Illum NO. Positive experience with intrathecal baclofen treatment in children with severe cerebral palsy. Dan Med J. 2015 Jan;62(1):A4999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557334>





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29 июня 2018 г.

13 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

Италии в течение  $8,6 \pm 3,8$  лет. У 25% пациентов отмечалось, по крайней мере, 1 осложнение: 9,3% имели инфекционные осложнения, 4,9% – протекание спинномозговой жидкости, 15,1% – проблемы, связанные с катетером и 1% – проблемы, связанные с насосом. Пять процентов пациентов страдали более чем от одного осложнения. Частота развития инфекционных осложнений была значительно ниже ( $p < 0,001$ ) у пациентов с насосом, расположенным подфасциально, по сравнению с таковыми с подкожным расположением насоса. Более высокая частота развития инфекционных осложнений отмечалась при замене насоса, по сравнению с первой имплантацией (10,6% против 6%, соответственно). Проблемы с катетером были наиболее распространенным осложнением и чаще встречались в течение 1 года после имплантации устройства. Авторы делают заключение, что хотя ИТВ является эффективным средством лечения спастичности различного происхождения, в ходе данного вида лечения могут возникать неблагоприятные события и их необходимо контролировать. Хирургическая процедура должна быть тщательно спланированной и проведенной и различные хирургические методики могут оказывать различное воздействие на уровень инфицирования, что является наиболее важным осложнением. Несмотря на отмеченные неблагоприятные события, большинство пациентов были удовлетворены полученным лечением<sup>14</sup>.

**4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/Результаты экономической оценки**

В исследовании Saulino M (2015г) с соавторами проводился анализ экономической эффективности ИТВ в лечении тяжелой спастичности до имплантации и после имплантации устройства в условиях системы здравоохранения США. ИТВ показала себя менее дорогостоящим методом, чем ее отсутствие. Совокупные затраты с момента имплантации устройства и в течение года его эксплуатации составили 26.375 долларов США, что было выше, чем лечение пациентов без имплантации ИТВ. Тем не менее, ИТВ полностью окупала себя между вторым и третьим годами после имплантации. Анализ продолжительности эксплуатации устройства показывает, что сбережения, связанные с ИТВ, составляют 8009 долларов США на одного пациента в год, по сравнению с традиционной терапией. Большая часть сбережений получена за счет сокращения числа госпитализаций, визитов врачей и необходимостью в проведении амбулаторной физиотерапии. Авторы делают вывод, что пациенты со спастичностью, получающие ИТВ, имеют снижение совокупных медицинских расходов относительно ожидаемых затрат при отсутствии имплантации баклофеновой помпы<sup>15</sup>.

Vensmail D с соавторами (2009г) провели экономическое моделирование эффективности затрат ИТВ в сравнении с другими методами лечения инвалидизирующей спастичности в условиях системы здравоохранения Франции. С этой целью, были смоделированы 2 терапевтические стратегии по контролю тяжелой спастичности (с использованием ИТВ и без ее

<sup>14</sup> Motta F, Antonello CE. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. J Neurosurg Pediatr. 2014 Mar;13(3):301-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404968>

<sup>15</sup> Saulino M, Guillemette S, Leier J, Hinnenthal J. Medical cost impact of intrathecal baclofen therapy for severe spasticity. Neuromodulation. 2015 Feb;18(2):141-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145312>





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29июня 2018 г.

14 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

использования), для оценки результатов лечения в течение 2 лет. При этом, успешное лечение определялось как комбинация: (1) увеличения удовлетворенности пациентов и лиц, осуществляющих уход, и (2) уменьшение, по меньшей мере, на 1 балл по шкале Эшворта. Моделирование показало, что включение ИТВ в качестве первой стратегии лечения в контроле тяжелых спастических нарушений привело к более высоким результатам (78,7% против 59,3%,  $P < 0,001$ ). Кроме того, модель, связанная с проведением ИТВ показала более низкую стоимость (59.391 против 88.272,  $P < 0,001$ ) и более выгодное соотношение общей рентабельности (75,204/ при успешности терапии против 148.822/ при успешности терапии,  $P < 0,001$ ), по сравнению с традиционным медикаментозным лечением. Авторы делают вывод, что ИТВ может быть экономически эффективной стратегией по сравнению с обычным медикаментозным лечением, по оценке сочетания критериев успеха лечения с интервалом в 6 месяцев в течение 2-летнего периода<sup>16</sup>.

## **5. Заключение**

### **5.1. Выводы о клинической эффективности**

Найденные в базах данных доказательной медицины исследования делают осторожные выводы относительно эффективности ИТВ у детей с ДЦП. Так, в более раннем систематическом обзоре (Pin, 2011) делается вывод, что не существует доказательств, подтверждающих необходимость клинического использования ИТВ у детей и подростков со спастическими и/или дистоническими состояниями церебрального происхождения без проведения дальнейших проспективных исследований. В то же время, в более позднем систематическом обзоре (Fehlings, 2018) отмечается, что существует вероятность того, что ИТВ является эффективным методом уменьшения симптомов дистонии (уровень доказательности C). Однако необходимо подчеркнуть тот факт, что ни одно из найденных исследований высокого методологического качества не проводило сравнение ИТВ с другими методами терапии ДЦП, а лишь с плацебо. Даже в систематических обзорах, рассматривающих различные методы лечения ДЦП, не была сделана попытка сравнения ИТВ с другими видами терапии.

### **5.2. Выводы о клинической безопасности**

Анализ найденных исследований по оценке безопасности ИТВ в лечении ДЦП показывает приемлемые результаты. Так, по данным самого крупного исследования Motta F с соавторами, частота развития осложнений составила 25%, из которых большая доля приходилась на инфекционные<sup>17</sup>.

### **5.3. Выводы об экономической эффективности**

<sup>16</sup> Bensmail D, Ward AB, Wissel J, Motta F, Saltuari L, Lissens J, Cros S, Beresniak A. Cost-effectiveness modeling of intrathecal baclofen therapy versus other interventions for disabling spasticity. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009 Jul-Aug;23(6):546-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228818>

<sup>17</sup> Motta F, Antonello CE. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Mar;13(3):301-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404968>





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

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№246 от 29 июня 2018 г.

15 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии**

По результатам найденных исследований, посвященных оценке ИТВ, можно сделать однозначный вывод о ее экономической эффективности. Данный вид терапии имеет высокие затраты в течение первого года с момента имплантации, но дальнейшая эксплуатация устройства позволяет сделать его высоко рентабельным.

**5.4. Преимущества и недостатки метода**

Преимущества метода:

- минимально-инвазивный метод;
- таргетная доставка баклофена обеспечивает снижение терапевтической дозировки и частоту развития побочных эффектов

Недостатки метода:

- Высокая стоимость устройства и сопроводительных расходов;
- Необходимость наличия высоко-технологичной базы и обученного медицинского персонала;
- Отсутствие установленных вертикальных связей со специалистами первичного и вторичного звеньев медицинской помощи на уровне регионов страны.

**5.5. Конфликт интересов**

Эксперты не являются членами органов управления Заявителя, а также работниками, советниками, консультантами или доверенными лицами Заявителя. Не принимают участия в какой-либо деятельности, которая конкурирует с интересами Заявителя.

Таким образом, при проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.

**Эксперт по оценке  
медицинских технологий**

Семенова Ю.М.

**Главный специалист-аналитик отдела  
оценки медицинских технологий**

Карагизова А.Б.

**Начальник отдела  
оценки медицинских технологий**

Гаитова К.К.

**Руководитель ЦРИЛС и МТ**

Табаров А.Б.