



**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

№-285 от 22 мая 2019г.

1 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

На основании запроса Департамента по организации лечения за рубежом НАО «Фонд социального медицинского страхования» (далее – Заявитель) произведена экспертиза медицинской технологии «Эндоскопическое отключение (ЭО) с помощью робота (при диагнозе Гамартома Гипоталамуса)» на соответствие критериям эффективности, качества предложенного метода лечения и безопасности.

Объект экспертизы: новый метод лечения «Эндоскопическое отключение (ЭО) с помощью робота (при диагнозе гамартома гипоталамуса)», предложенный Заявителем для применения за пределами территории Республики Казахстан.

Заявителем были представлены следующие материалы:

1. Информационное письмо из Sant Joande Deu' Barcelona Children's Hospital Institut Pediatric International Services на применение данного метода для лечения пациента (пол: женский, возраст: 5 лет 8 месяцев) с диагнозом гамартома гипоталамуса – 2 стр.
2. Сопроводительное письмо- 1стр
3. Смета за хирургическое вмешательство-1 стр

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

Критерии экспертизы: клиническая эффективность и безопасность новой технологии.

Содержательная часть:

Гамартумы гипоталамуса (ГГ) - это редкие пороки развития, состоящие из глиальных клеток, которые перемешаны с нейронами. Они берут свое происхождение из узелков гетеротопических и гиперпластических нейронов, рассеянных в стенке и / или дне третьего желудочка. Данное заболевание может способствовать развитию фармако-резистентной эпилепсии, которая требует



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

2 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

хирургического лечения (Calisto et al., 2014). Приблизительно 33 % всех пациентов с эпилепсией являются резистентными к медикаментозному вмешательству (Wilfong & Curry, 2013). ГГ обычно диагностируются при помощи следующих симптомов: раннее половое созревание, стойкий эпилептический синдром, деструктивное поведение и отклонения в умственном развитии. Распространенность эпилепсии, ассоциированной с ГГ составляет 1 на 200 000 (Pati, Sollman, Fife & Ng, 2013).

Основная причина гамартом гипоталамуса остается неизвестной. Более 95% случаев носят эпизодический характер (то есть, ранее в семье не наблюдалась данная нозология, а пациент у которого была обнаружена болезнь является единичным случаем в семье). Наиболее вероятным является нарушение работы механизмов, регулирующих развитие гипоталамуса в период развития плода. Однако ГГ также может возникать у пациентов с выявленными генетическими нарушениями, например синдром Паллистер-Холла. Это редкий дисморфологический синдром, который может включать ГГ, деформации кистей и стоп (постаксиальная полидактилия и синдактилия), аномалии гортани (двуглавый надгортанник), неперфорированный задний проход и другие (Hypothalamic Hamartoma - NORD (National Organization for Rare Disorders), 2019).

Лечение ГГ. Paillias et al. (2004) утверждали о наблюдении положительных результатов относительно сокращения частоты судорожных приступов после резекции ГГ; хирургическое вмешательство было предпринято в отношении различных исходов судорог. Однако, большинство хирургов, оперирующие больных с эпилепсией не одобряли использование микрохирургической резекции перигипоталамических поражений из-за высоких хирургических рисков, включающих глазодвигательный паралич, гемипарез и проблемы со зрением. Более того, Delalande & Fohlen 2003) сообщают, что только отключение между ГГ и 3-м дном желудочка, полученное путем использования хирургических/ и эндоскопических средств способствовало улучшениям без сопряжения со значительным риском в отношении рефрактерных приступов.



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

3 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

Учитывая патогенетическую роль ГГ в эпилептогенезе, эндоскопическое отключение ГГ возможно дает преимущество в сравнении с другими процедурами (Choi et al., 2004). Отключение гамартом от окружающих нейронных структур считается безопасной и эффективной процедурой.

По материалам клиники *Sant Joande Deu' Barcelona Children's Hospital Institut Pediatric International Services*, пациентка является кандидатом на эндоскопическое отключение с помощью робота. Предлагается хирургическое лечение, но не методом термической абляции, управляемой лазерным стереотаксисом (Laser Thermal Interstitial Therapy, LITT (Visualase System)). В связи с тем, что при применении Visualase System, вероятность плохого результата (персистирование эпилепсии и преждевременного полового созревания) слишком высока. Поэтому по результатам МРТ, предлагается данный метод.

Альтернативные методы

Лечение в зависимости от типа ГГ.

- **Транскалозальная краниотомия.** Транскалозальная краниотомия применяется при наличии крупных ГГ. Суть краниотомии заключается в выполнении разреза черепной коробки ("Краниотомия – операция трепанации черепа", 2019).
- **Гамма-нож (GKS).** Гамма нож используется для лечения небольших ГГ. Ablat et al. (2010) сообщили о лечении 19 пациентов. У 6-х достигнуто полное излечение, 2 проведены дополнительные операции. Критерии отбора: гамартома менее 3 см, наличие нескольких мм дооптического аппарата, стабильная неврологическая картина. Задержка эффекта от 6 до 24 месяцев. Ни одного случая стойких осложнений, что GKS столь же эффективен, как и микрохирургическая резекция, и намного безопаснее. GKS также позволяет избежать сосудистого риска, связанного с радиочастотным поражением или стимуляцией (Ablat et al. 2010)



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№-285 от 22 мая 2019г.</i>	<i>4 из 24</i>

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

- **Стереотаксическая радиочастотная коагуляция.** безопасно применяется для малых и средних ГГ и дает хорошие краткосрочные результаты (Shim, Park, Kim & Choi, 2017). Радиохирurgia - это инновационная современная неинвазивная технология, которая в лечении многих опухолей головы может стать альтернативой. Суть технологии радиохирургии заключается в том, что с помощью специального аппарата опухоль, в данном случае, гамартома гипоталамуса, облучается тонким слабым пучком радиации каждый с разных сторон, под контролем КТ или МРТ, что обеспечивает высокую точность направления пучка радиации. В итоге, через мягкие ткани, окружающие опухоль, проходит практически безвредная доза радиации, а в самой опухоли радиация накапливается и ее эффект намного усиливается. Радиохирurgia лишена таких осложнений, которые присущи оперативному вмешательству. Она идеально подходит в случаях, когда локализация опухоли не позволяет провести операцию без осложнений. Кроме того, метод радиохирургии, как и традиционная лучевая терапия - безболезненный и не требует проведения анестезии, поэтому нет риска анестезиологических осложнений. Он не требует никакой подготовки и у него нет послеоперационного периода. ("ГАМАРТОМА ГИПОТАЛАМУСА", 2019)
- **Laser Thermal Interstitial Therapy (LITT)\ Лазерная интерстициальная термотерапия LITT или также известен как Стереотаксическая Лазерная Абляция (основной компаратор, поскольку клиника Sant Joande Deu Barcelona делает акцент на данной технологии в своем Письме)** является техникой для лечения первичных и метастатических опухолей головного мозга, которые трудно достичь с помощью обычной хирургии. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The United States (U.S.) Food and Drug Administration (FDA)) впервые одобрило использование системы LiTT с МРТ для абляции внутричерепных поражений в 2007 году. Процедура была впервые разработана для лечения



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
	№-285 от 22 мая 2019г.	5 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

небольших опухолей головного мозга, а затем принята для лечения эпилепсии (Kang and Sperling, 2018). Лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ), направленная на лечебную абляцию гипоталамической гамартомы (ГГ) становится лечением приступов первой линии, вызванных ГГ (Du et al., 2017)

- ЛИТТ выполняется путем имплантации лазерного катетера в опухоль и нагревания его до температуры, достаточно высокой 45-50° (в некоторых источниках до 60° (<https://neuro-germany.ru/gamartoma-gipotalamusa/>) С, чтобы убить опухоль. Катетер имплантируется с использованием передовых методов компьютерной визуализации. Лазер направляется через катетер с использованием Магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме реального времени, что позволяет нейрохирургам ограничивать доставку тепловой энергии только к опухоли. Большинство пациентов могут вернуться домой на следующий день после лечения и быстро вернуться к нормальному образу жизни ("Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT)", 2019). Laser Thermal Interstitial Therapy, LITT (Visualase System) является альтернативным лечением, обеспечивающим немедленную действенность, острую абляцию, минимальный вред прилегающим структурам и снижение продолжительности пребывания в больнице и снижение послеоперационных расходов (Du, Gandhi, Rekate & Mehta, 2017). Wilfong & Curry (2013) сообщают, что у 14 пациентов, пролеченных ЛИТТ с ГГ наблюдалось (86%) отсутствие приступов (средний период наблюдения = 9 месяцев).

В исследовании Hoppe & Helmstaedter (2018) *Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in pediatric epilepsy surgery*, в ходе поиска авторами в базе данных *Pubmed* было получено 25 неконтролируемых исследований серий-случаев, которые включали 179 пациентов в возрасте до 18 лет и 7 обзорных работ, в которых конкретно упоминается использование LiTT при детской эпилепсии. Частота тяжелых осложнений составила 3,4%, а общая частота осложнений - 23,5%. Показатель отсутствия приступов



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

№-285 от 22 мая 2019г.

6 из 24

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

(класс Энгеля 1) составил 57,5% (включая пациентов с ранним наблюдением и повторными термоабляциями). На основании изученного материала были получены следующие результаты в отношении частоты осложнений после *Laser interstitial thermotherapy* при лечении эпилепсии у детей. Осложнения отсутствовали в 78 % случаев, единичные осложнения приходились на отек, синдром Горнера, заикание, проблемы с речью, проблемы с кратковременной памятью, Проблемы, связанные с устройством, сбой программного обеспечения, неточное размещение волокна (Таблица 1). Данные исследования не включали систематическую оценку когнитивных способностей исследуемых. В целом, опубликованные данные еще не позволяют сделать научное или клиническое заключение о полезности LiTT для детской эпилепсии.

Таблица 1 Осложнения и побочные эффекты, вызванные *Laser interstitial thermotherapy*

Осложнения	Количество	Ссылки на исследования
Отсутствие осложнений	140 (78 %)	
Тяжелые /хронические/ нуждающиеся в вмешательстве	6 (3,4)	
Недомогание	3	Perry et al. 2017 ; Xu et al. 2018
Проблемы с кратковременной памятью	1	Curry et al. 2018
Временные /субклинические/ вмешательства не требуется	34 (19%)	Curry et al. 2018
Повышение	9	
	7	Buckley et al. 2016; Perry



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

7 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

геластических припадков	5	et al. 2017
Гемипарез	4	Tovar-Spinoza & Choi 2016a; Tovar-Spinoza & Choi 2016b
Слабость	3	Xu et al. 2018
Медленное заживление ран	1	Curry et al. 2018
Гипонатриемия		Curry et al. 2018
Субарахноидальное кровоизлияние		Wilfong & Curry 2013
Отек	1	Lewis et al. 2015
Синдром Горнера	1	Xu et al. 2018
Заикание	1	Buckley et al. 2016
Проблемы с речью	1	Perry et al. 2017
Проблемы с кратковременной памятью	1	Curry et al. 2012
Проблемы, связанные с устройством, сбой программного обеспечения,	1	Du et al. 2017
неточное размещение волокна	1	Lewis et al. 2015
Всего (то есть зарегистрированных осложнений каждой степени тяжести)	42 (23,5)	

Однако, авторы Rolston and Chang (2015) сообщают, что Лазерная интерстициальная термотерапия (LiTT) сопровождается минимальным коллатеральным ущербом, немедленной пользой, MR (магнито-резонансная) термография в режиме реального времени направляет терапию и подтверждает зону абляции. Действенность Лазерной абляции объясняется следующим, во-первых, МРТ термометрия позволяет осуществлять постоянный мониторинг



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

8 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

тепловой энергии в зоне поражения и близлежащих тканевых структур. Это позволяет осуществлять постоянную оценку степени поражения зоны воздействия и оценку безопасности в отношении близлежащих тканевых структур. Во-вторых, небольшое хирургическое отверстие снижает частоту хирургических осложнений по сравнению с открытыми и эндоскопическими доступами (процедурами). Хотя, всегда есть вероятность инфекции и кровоизлияния при применении лазерной абляции, независимо от того, насколько мала область проникновения. Авторы находят процедуру безопасной и эффективной в лечении ГГ.

Также Лазерная интерстициальная термотерапия имеет преимущества в косметическом плане. Сбривание волос на голове не требуется и раневое отверстие может быть закрыто одним стежком (Norpe et al, 2017). Можно выполнять хирургические процедуры в тех местах, где цели находятся глубоко внутри мозга или вблизи важных структур мозга. 12 из 14 детей с ГГ (86%) избавились от приступов в ходе 1-24 месяцев наблюдения (Wilfong & Curry, 2013). Другое исследование, проведенное Buckley et al. (2016) свидетельствует, что 4 из 6 (66%) больных избавились от геластических и других типов приступов (6 месяцев наблюдения), 2 других пациента также испытали клинические улучшения.

Curry et al (2018) сообщают, что 93 % больных (n=71) с ГГ избавились от геластических приступов в течение года; 23 % требовалась более 1 абляции. В анализе осложнений Wilfong & Curry (2013) обнаружили, что только 1 пациент (n=14) имел субклиническое субарахноидальное кровоизлияние на МРТ, которое было клинически асимптоматическим и не требовало вмешательства. Ни один из пациентов не имел постабляционный несахарный диабет, нарушения памяти, гормональные нарушения, гемипарез, изменения зрения и другие значительные осложнения. С другой стороны, согласно Preul et al. (2017), основной риск процедуры – это гипопитуитаризм (заболевание, при котором происходит снижение или полное прекращение выработки гормонов гипофизом) и серьезные нарушения памяти. Поэтому, осуществляя данное вмешательство



**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

№-285 от 22 мая 2019г.

9 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

хирурги оставляют некоторую связь абнормальной гамартомы с целью щажения структур, связанных с памятью. Долгосрочная эффективность метода неизвестна.

Процедура осуществления эндоскопического отключения при ГГ (по материалам Sant Joan de Deu Barcelona Children's Hospital Institut Pediatric International Services)

Предоперационное исследование (эндокринология, анестезия, неврология) и МРТ головного мозга.

- ХИРУРГИЯ:

1. Компьютерная томография (КТ) и Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Планирование введения эндоскопа с помощью программного обеспечения Voxim.

2. Трепанация в правой лобной области и доступ к правому желудочку **с помощью робота Neuromate (Renishaw).**

3. Идентификация правого отверстия Монро и доступ с помощью жесткого эндоскопа (Gaab.Storz) к III желудочку.

4. Отключение гамартомы от левого гипоталамуса с помощью зонда/баллона типа Fogarty.

5. Забор образцов для патологической анатомии и (частичной) резекции гамартомы с помощью эндоскопического ультразвукового аспиратора.

6. Извлечение эндоскопа и закрытие разреза на коже.

7. Госпитализация в Отделение интенсивной терапии (ОИТ) в течение 24 часов (если нет осложнений) и послеоперационная МРТ.

Преимущества робота Neuromate® (RENISHAW)

Нейромейт ® (Renishaw Mayfield SA, Швейцария) - это роботизированная система с компьютерным управлением, которая специально разработана для применения в стереотаксической хирургии. Эта роботизированная система эффективна для уменьшения человеческих ошибок и сокращение операционного времени (KAJITA et al., 2015).



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

10 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

Устройство включает в себя роботизированную руку с 5-ью степенями свободы и программную систему кинематического позиционирования на основе персонального компьютера (ПК). Программное обеспечение для планирования вмешательства (VoXim TM, IVS Technology GmbH, Хемниц, Германия) позволяет визуализировать несколько траекторий. Роботизированная система включает в себя функции безопасности в плане программного и аппаратного обеспечения, такие как инструменты для отслеживания (KAJITA et al., 2015). Например, программа управления движением руки робота может использоваться для определения зоны вокруг головы пациента, где рука робота снижает свою скорость в целях безопасности пациента. Что касается программного обеспечения, устройство имеет механизм предупреждения неисправности руки робота. В дополнении к этому, программное обеспечение Voxim может быть применено для установления уровня безопасности, задаваемого пользователем. Это используется в тех местах, где руке робота запрещено проникать; и программное обеспечение по контролю руки робота постоянно осуществляет мониторинг движений пяти сочленений машины и прекращает их движение при обнаружении ошибки более чем 0.15 градусов по сравнению с запланированной степенью движения сочленений. Робот помогает убедиться, что отверстие для сверления расположено точно и ориентировано по центру оси траектории (KAJITA et al., 2015).

Модуль нейроскопической эндоскопии обеспечивает доступ к желудочковой системе и глубоким структурам мозга. Планирование действий на основе изображений в сочетании с коридором безопасности, который задается пользователем и точное маневрирование с помощью пульта дистанционного управления могут позволить хирургу выполнять точные операции с потенциально более безопасным доступом и надежной поддержкой инструмента ("Brochure: neuromate® stereotactic robot: may field robots eeg biopsy DBS", 2019). Согласно RENISHAW, Робот **Нейромейт** обеспечивает последовательное, быстрое и точное нацеливание при применении в стереотаксических процедурах. Он также может быть использован со стереотаксической рамой или



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

11 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

без нее для снижения травматичности пациента. Кроме того, устройство совместимо с процедурами, использующими общую и местную анестезию (Plc, 2019).

Клиническая эффективность и безопасность:

Анализ клинической эффективности метода проводился на основе поиска и отбора соответствующих публикаций в Базе данных MEDLINE. Поиск публикаций проводился по следующим поисковым запросам: «Гипоталамическая гамартома лечение» (hypothalamic hamartoma treatment), «Эндоскопическое отключение гипоталамических гамартом» (Endoscopic disconnection of hypothalamic hamartomas) и «Эндоскопическое отключение у детей с гамартомами» (Endoscopic disconnection in children with hamartomas) «Лазерная интерстициальная термотерапия» (Laser interstitial thermotherapy).

Были применены соответствующие фильтры PubMed: для сужения поиска и ознакомления с результатами последних исследований: Article types- Clinical Trial (клиническое исследование), Randomized Controlled Trial (рандомизированное контролируемое исследование), Meta-Analysis (мета-анализ), Review (обзор), Systematic Reviews (систематический обзор); Publication dates (дата публикации)- 5 years (за последние 5 лет) , Species-Humans (Люди). С использованием данных фильтров было получено 8 исследований по поиску hypothalamic hamartoma treatment. Однако, 3 из 8 исследований были релевантными для нашего анализа.

При использовании запроса по ключевым словам поиска «Endoscopic disconnection AND hypothalamic hamartoma», с использованием фильтров Article types Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Publication dates (дата публикации)- 10 years (за последние 10 лет) , Species-Humans (Люди), Возраст- Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years было найдено 3 результатов. Из них исключено 1 исследований. Однако, в связи с тем, что данная нозология встречается довольно редко, перечень публикаций о ней был немногочисленным. Таким образом, было решено расширить поиск и анализировались все доступные публикации, содержащие запросы по ключевым



**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

№-285 от 22 мая 2019г.

12 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

фразам поиска, включая с 2003 по 2019 годы. Всего в отчет было включено 39 источников литературы. В ходе анализа рассматривалась эффективность технологии для детских и взрослых групп пациентов.

В исследовании ReKate, Feiz-Erfan, Ng, Gonzalez & Kerrigan (2006) было обнаружено, что в большинстве случаев (75%) эндоскопическое лечение гамартумы гипоталамуса способствовало разрешению клинических осложнений или их стабильному течению у пациентов. Такие осложнения, как временная потеря кратковременной памяти, инфаркт таламуса, набор веса и паранойя были устранены через 3 месяца наблюдения (Таблица 2) Эндоскопическая нейрохирургия является эффективной в половине случаев. Эндоскопический подход в лечении ГГ способствовал сокращению операционного времени (в среднем=48 мин) и длительности пребывания в больнице (в среднем=2 дня), периоперационное кровотечение было незначительным во всех случаях.

Таблица 2 Клиническое резюмирование результатов лечения пациентов после эндоскопического лечения гипоталамной гамартумы

Пациент	Осложнения	Результат через 3 месяца
1	инфаркт таламуса	Исходное состояние
2	временная потеря кратковременной памяти	устранена
3	инфаркт таламуса, временная потеря кратковременной памяти	устранены
4	инфаркт таламуса, вызвавший гемипарез	устранен
5	потеря кратковременной памяти, набор веса	стабилизированы
6	Набор веса и паранойя	устранены
7	Повреждение базальных ганглиев плюс гемипарез с инфарктом таламуса	улучшения



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

13 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

8	Набор веса	стабилизирован
9	Потеря кратковременной памяти	устранены
10	Потеря кратковременной памяти	Стойко
11	Потеря кратковременной памяти	Стойко
12	Неизвестно	Выпал из наблюдения

(Rekate, Feiz-Erfan, Ng, Gonzalez & Kerrigan, 2006)

По материалам, представленным Sant Joande Deu' Barcelona Children's Hospital Institut Pediatric International Services, у 70 % пациентов полностью прекратились кризисы (что называется Engel 1 и 2), учитывая, что у некоторых пациентов наблюдалась гигантская гамартома или Ассоциированный синдром Паллистера-Холла.

В исследовании (one class III study, n=37) Ng et al. (2008) изучали действенность эндоскопической резекции ГГ и сравнивали клинический результат (приступы) с транскаллозальным методом. 49% (n=18) не имели приступов, и у 71% (n=26) наблюдалось снижение частоты приступов более чем на 90%. После сравнения эндоскопической резекции с транскаллозальным методом, авторы не обнаружили значительной разницы в результатах (приступы), p=0.5136. Однако, продолжительность госпитализации была короче у пациентов, которые подвергались эндоскопической резекции, p=0.0006 (Таблица 3)

Choi et al. (2012) сообщают, что полное выздоровление (отсутствие приступов) наблюдалось в 54% случаях (n=13), у 46%-наблюдались клинические улучшения (Engel Class III). O Connor et al. (2013), которые также отмечали, что эффективность ЭО составляет 51,5% с временными побочными эффектами. Аналогичного мнения придерживались Rolston & Chang (2015), что ЭО успешно только в половине случаев и имеет частые осложнения. Трансвентрикулярная эндоскопическая резекция и отключение ГГ способствовали незамедлительному



**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

№-285 от 22 мая 2019г.

14 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

и стойкому исчезновению эпилептических приступов и улучшению в результатах послеоперационной электроэнцефалографии (возраст- 10-месячный мальчик) (Fox et al., 2018)

Таблица 3 Отдаленные хирургические результаты после различных подходов резекции гипоталамной гамартомы у пациентов с приступами (Patietal, 2013)

Исследование	Кол-во (чел)	Возраст (годы)	Тип хирург. вмешательства	Набл.юд. (в месяцах)	Результат (снижение частоты приступов)	Вторичный результат	Осложнения
Harvey et al. (2003)	29	4-23	Транскаллозальная резекция	30	52%	Психофизиологическое улучшение 80%	Инсульт: 7% временно Нарушение кратковременной памяти: 48% остаточные нарушения памяти: 14%
Ng et al. (2006)	26	2.1-24	Транскаллозальная резекция	20	54%>90% снижение 35%	Улучшение когнитивных способностей 65% Улучшение в поведении : 88% (согласно субъективной оценке родителей)	Временная дисфункция кратковременной памяти: 58% Несахарный диабет: 15% Другие нарушения (повреждение оптической системы, менингит, гидроцефалия, инсульт) : 15%
Ng et al.(2008)	37	0.6-55	Эндоскопическое	21	49%>90% снижение 70% 55-20 снижение 22%	Непродолжительное пребывание в больнице у пациентов, пролеченных эндоскопическим способом (среднее пребывание=4.	Инсульт: 31% Асимтоматические нарушения у 80% Временные нарушения краткосрочной памяти: 14% Остаточные нарушения памяти: 8% Временный гемипарез: 11%



**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

№-285 от 22 мая 2019г.

15 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

						1 дня) по сравнению с пациентами, пролеченными транскаллозальной резекцией (среднее пребывание=7.7 дней), p=0.0006	
Regis et al (2000)	30	13.5	Гамма нож	6	улучшение за 6 месяцев 18/19 (94%) комплексное частичное прекращение: 37%	Улучшение в поведении : 50%	Гипертермия без присутствия инфекции 4%
Regiset al. (2004)	10	14	Гамма нож	14	40%	Улучшение в поведении : 20%	Пойкилотермия (непостоянная температура тела) 10%

Большое значение в выборе метода лечения играет тип гамартумы гипоталамуса. Существует 4 типа гамартом; от гамартома 1 типа –гамартомы гамартомы малого размера (<20 mm) до 4 типа-самых крупных (>20 mm) (Shim, Park and Kim, 2017). Чем меньше размер гамартомы, тем более благоприятный клинический исход наблюдается у пациентов (Li et al, 2014). Procaccini et al. (2006) считают, что наиболее подходящими кандидатами для эндоскопического отключения являются пациенты с гамартомами 2 и 3-го типов. В представленных исследованиях 90% пациентов с гамартомой 2 типа избавились от приступов; у оставшихся 10% наблюдались клинические улучшения. В случае гамартомы 3-го типа, 35,3% пациентов избавились от приступов и у 60% наблюдались клинические улучшения.

Экономическая эффективность



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

16 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

Учитывая отсутствие данных о применении данной методики в Республики Казахстан, сделать вывод об экономической эффективности не представляется возможным.

Заявителем указано, что стоимость технологии *Эндоскопическое отключение с помощью робота (при диагнозе гамартома гипоталамуса)* составляет – €27 714, 50 (Таблица 4)

Таблица 4 Смета расходов на *Эндоскопическое отключение с помощью робота (при диагнозе гамартома гипоталамуса)*

Гонорары специалистов (хирург, помощник, анестезиолог)	€ 7 062, 50
Право на операционную 3-го уровня сложности (5 часов)	€ 5 490
Кровь, препараты крови, материал для передивания	€ 760,00
Хирургический материал	€ 3 750, 00
Предоперационные анализы	€ 166,00
Аналитические исследования крови	€ 500,00
Радиологические исследования МРТ (2)	€ 2 074,00
Консультации со специалистами	€ 1 330, 00
Госпитализация в отдельной палате первого уровня сложности в течение 8 дней и в ОИТ в течение 24 ч (включает медикаменты, используемые материалы и питание пациента)	€ 6 609, 00
Всего	€27 714, 50

НЕПРИДВИДЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НЕ УЧИТЫВАЛИСЬ ПРИ ПОДСЧЕТЕ СТОИМОСТИ



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

17 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

В то время как общая стоимость альтернативной процедуры LiTT составила 119.818 ± 15.035 US-\$. Стоимость операционной комнаты для проведения сложной операции составляет 89.759 ± 11.092 US-\$ (Norpe et al., 2017)

При проведении информационного поиска по заданной тематике *Эндоскопическое отключение* было установлено, что большинство публикаций описывали результаты серий клинических случаев. Описательное исследование небольшой группы людей. Учитывая тип найденных публикаций, медицинская технология «Эндоскопическое отключение с помощью робота (при диагнозе гамартома гипоталамуса)» имеет уровень доказательности «IV».

Выводы:

1. Эндоскопическое отключение с помощью робота (при диагнозе гамартома гипоталамуса) является минимально инвазивным методом. Уменьшает влияние человеческого фактора (снижение ошибок)

2. Не имеется достаточного количества убедительных доказательств в пользу применения данной технологии. Однако, результаты, полученные в ходе отдельных клинических серий случаев свидетельствуют о клинической эффективности эндоскопического метода и относительной безопасности.

3. Проведение эндоскопического метода лечения, лазерной интерстициальной термотерапии характеризуется отсутствием однозначных данных по количеству клинических осложнений.

В ходе проведенной экспертизы методов лечения гамартоты гипоталамуса были выявлены следующие преимущества и недостатки (Таблица 5)

Таблица 5-Преимущества и Недостатки эндоскопического отключения и лазерной интерстициальной термотерапии

	Эндоскопическое отключение	Лазерная интерстициальная термотерапия LiTT
Преимущества	1. Минимально-инвазивный метод лечения	1. Минимально-инвазивный метод лечения



*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

№-285 от 22 мая 2019г.

18 из 24

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

	<ol style="list-style-type: none">2. Положительные клинические результаты3. Относительная безопасность метода4. Сокращение сроков пребывания в стационаре5. Точность манипуляций и минимизация ошибок6. Сокращение операционного времени7. Возможность доступа к желудочковой системе и глубоким структурам мозга8. Экономическая выгода по сравнению с ЛИТТ.	<ol style="list-style-type: none">2. Немезамедлительный эффект3. Относительная безопасность метода4. Сокращение сроков пребывания в стационаре5. Точность термовоздействия на целевые структуры мозга6. Минимизация послеоперационных осложнений за счет низкой инвазивности доступа7. Возможность доступа к глубинным структурам головного мозга.8. Быстрое восстановление после вмешательства
--	---	---



**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

№-285 от 22 мая 2019г.

19 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

Недостатки	<ol style="list-style-type: none">1. Дорогостоящий метод лечения2. Зависимость возможностей объема вмешательства от размеров и типов опухоли3. Вероятность кратковременных осложнений (проблемы с памятью, набор веса и др.)	<ol style="list-style-type: none">1. Дорогостоящий метод2. Долгосрочная эффективность метода неизвестна3. Вероятность транзиторных осложнений, инфекционных осложнений, кровоизлияния.
------------	--	--

Заключение:

Данные об эффективности методов Лазерная интерстициальная термотерапия и Эндоскопическое отключение при диагнозе гамартома гипоталамуса являются противоречивыми. В силу таких факторов, как слабый дизайн, проведенных исследований и малая выборка представляется сложным судить о абсолютной клинической пользе методов, осложнениях и долгосрочных эффектах. Однако, по результатам обнаруженных исследований эффективность ЭО варьирует в пределах от 50% до 70% по сравнению с эффективностью ЛИТТ- в пределах от 57,5% до 93%. Тем не менее, по заявлению Клиники Sant Joande Deu' Barcelona Children's Hospital Institut Pediatric International Services, выбор эндоскопического разъединения является более предпочтительным по сравнению с ЛИТТ, так как основывается на возможности контролировать эпилепсию и достичь полного разъединения гамартоты от гипоталамуса.

Оба метода являются минимально инвазивными, безопасными и точными в плане анатомического воздействия. При выборе метода лечения необходимо



**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

№-285 от 22 мая 2019г.

20 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

братъ во внимание тип и размер гамартом, а также степень связи гамартумы с гипоталамусом. Наиболее подходящими пациентами для эндоскопического отключения являются пациенты с гамартомами 2 и 3-го типов.

При проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было

Список использованных источников

1. Ablal, A., Shetter, A., Chang, S., Wait, S., Brachman, D., & Ng, Y. et al. (2010). Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas and epilepsy: patient selection and outcomes. *Journal Of Neurosurgery*, 113(Special_Supplement), 207-214. doi: 10.3171/2010.8.gks101027
2. Brochure: neuromate® stereotactic robot: mayfield robot seeg biopsy DBS. (2019). Retrieved from <https://resources.renishaw.com/en/details/brochure-neuromate-stereotactic-robot--74556>
3. Buckley, R., Wang, A., Miller, J., Novotny, E., & Ojemann, J. (2016). Stereotactic laser ablation for hypothalamic and deep intraventricular lesions. *Neurosurgical Focus*, 41(4), E10. doi: 10.3171/2016.7.focus16236
4. Calisto, A., Dorfmueller, G., Fohlen, M., Bulteau, C., Conti, A. and Delalande, O. (2014). Endoscopic disconnection of hypothalamic hamartomas: safety and feasibility of robot-assisted, thulium laser-based procedures. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 14(6), pp.563-572.
5. Choi, J., Yang, K., Kim, T., Chang, J., Chang, J., Lee, B., & Kim, D. (2004). Endoscopic disconnection for hypothalamic hamartoma with intractable seizure. *Journal Of Neurosurgery: Pediatrics*, 100(5), 506-511. doi: 10.3171/ped.2004.100.5.0506
6. Choi, J. and Kim, D. (2012). Treatment Modalities for Intractable Epilepsy in Hypothalamic Hamartoma. *Pediatric Epilepsy Surgery*, pp.117-130.
7. Curry, D., Gowda, A., McNichols, R., & Wilfong, A. (2012). MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy & Behavior*, 24(4), 408-414. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.04.135
8. Curry, D., Raskin, J., Ali, I., & Wilfong, A. (2018). MR-guided laser ablation for the treatment of hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Research*, 142, 131-134. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.03.013



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

№-285 от 22 мая 2019г.

21 из 24

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

9. DELALANDE, O., & FOHLEN, M. (2003). Disconnecting Surgical Treatment of Hypothalamic Hamartoma in Children and Adults With Refractory Epilepsy and Proposal of a New Classification. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 43(2), 61-68. doi: 10.2176/nmc.43.61

10. Du, V., Gandhi, S., Rekate, H., & Mehta, A. (2017). Laser interstitial thermal therapy: A first line treatment for seizures due to hypothalamic hamartoma?. *Epilepsia*, 58, 77-84. doi: 10.1111/epi.13751

11. Fox, J., Hussain, S., Sankar, R. and Kerrigan, J. (2018). Hypothalamic Hamartoma With Infantile Spasms: Case Report With Surgical Treatment. *Seminars in Pediatric Neurology*, 26, pp.115-118.

12. Harvey, A., Freeman J., Bercovic S., Rosenfeld J. (2003). Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas in patients with intractable epilepsy. *Epileptic Disord.*, 5, 257-265

13. Hypothalamic Hamartoma - NORD (National Organization for Rare Disorders). (2019). Retrieved from <https://rarediseases.org/rare-diseases/hypothalamic-hamartoma/>

14. Hoppe, C., Witt, J., Helmstaedter, C., Gasser, T., Vatter, H. and Elger, C. (2017). Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. *Seizure*, 48, pp.45-52.

15. ГАМАРТОМА ГИПОТАЛАМУСА. (2019). Retrieved from <http://www.rusmedserv.com/brainsurgery/hamartoma-hypothalamus/>

16. КАЖИТА, Y., NAKATSUBO, D., КАТАОКА, H., NAGAI, T., NAKURA, T., & WAKABAYASHI, T. (2015). Installation of a Neuromate Robot for Stereotactic Surgery: Efforts to Conform to Japanese Specifications and an Approach for Clinical Use—Technical Notes. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 55(12), 907-914. doi: 10.2176/nmc.tn.2015-0043

17. Kang, J. and Sperling, M. (2018). Epileptologist's view: Laser interstitial thermal ablation for treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 142, pp.149-152.

18. Краниотомия – операция трепанации черепа. (2019). Retrieved from <http://www.carmelit.co.il/operatsii-i-issledovaniya/kraniotomiya.htm>

19. Ng, Y., Rekate, H., Prenger, E., Chung, S., Feiz-Erfan, I., & Wang, N. et al. (2006). Transcallosal Resection of Hypothalamic Hamartoma for Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, 47(7), 1192-1202. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00516.x



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

№-285 от 22 мая 2019г.

22 из 24

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

20. Ng, Y., Rekate, H., Prenger, E., Wang, N., Chung, S., & Feiz-Erfan, I. et al. (2008). Endoscopic resection of hypothalamic hamartomas for refractory symptomatic epilepsy. *Neurology*, 70(17), 1543-1548. doi: 10.1212/01.wnl.0000310644.40767.aa

21. Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT). (2019). Retrieved from <https://www.mdanderson.org/treatment-options/laser-interstitial-thermal-therapy.html>

22. Li, C., Luo, S., Tang, J., Jia, G., Ma, Z. and Zhang, Y. (2014). Classification of hypothalamic hamartoma and prognostic factors for surgical outcome. *Acta Neurologica Scandinavica*, 130(1), pp.18-26.

23. Lewis, E., Weil, A., Duchowny, M., Bhatia, S., Ragheb, J., & Miller, I. (2015). MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia*, 56(10), 1590-1598. doi: 10.1111/epi.13106

24. O'Connor, L., Curl-Roper, T., Reeves, N., Kemeny, A. and Josan, V. (2013). Image-defined resolution following radiosurgery for hypothalamic hamartoma. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 11(4), pp.464-468.

25. Pati, S., Sollman, M., Fife, T., & Ng, Y. (2013). Diagnosis and Management of Epilepsy Associated With Hypothalamic Hamartoma. *JournalOfChildNeurology*, 28(7), 909-916. doi: 10.1177/0883073813488673

26. Perry, M., Donahue, D., Malik, S., Keator, C., Hernandez, A., & Reddy, R. et al. (2017). Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy as treatment for intractable insular epilepsy in children. *JournalOfNeurosurgery: Pediatrics*, 20(6), 575-582. doi: 10.3171/2017.6.peds17158

27. Preul, M., Belykh, E., Yagmurlu, K., Martirosyan, N., Lei, T., Izadyazdanabadi, M., Malik, K., Byvaltsev, V. and Nakaji, P. (2017). Laser application in neurosurgery. *Surgical Neurology International*, 8(1), p.274.

28. Plc, R. (2019). Renishaw: neuromate® stereotactic robot. Retrieved from <https://www.renishaw.com/en/neuromate-robotic-system-for-stereotactic-neurosurgery--10712>

29. Procaccini, E., Dorfmueller, G., Fohlen, M., Bulteau, C. and Delalande, O. (2006). Surgical Management of Hypothalamic Hamartomas with Epilepsy: The Stereoendoscopic Approach. *Operative Neurosurgery*, 59, pp.ONS-336-ONS-346.



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

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№-285 от 22 мая 2019г.</i>	<i>23 из 24</i>
Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии		

30. Shim, K., Park, E., Kim, D., & Choi, J. (2017). Neuroendoscopy : Current and Future Perspectives. *Journal Of Korean Neurosurgical Society*, 60(3), 322-326. doi: 10.3340/jkns.2017.0202.006

31. ReKate, H., Feiz-Erfan, I., Ng, Y., Gonzalez, L., & Kerrigan, J. (2006). Endoscopic surgery for hypothalamic hamartomas causing medically refractory gelastic epilepsy. *Child's Nervous System*, 22(8), 874-880. doi: 10.1007/s00381-006-0125-4

32. Régis, J., Bartolomei, F., de Toffol, B., Genton, P., Kobayashi, T., & Mori, Y. et al. (2000). Gamma Knife Surgery for Epilepsy Related to Hypothalamic Hamartomas. *Neurosurgery*, 47(6), 1343-1352. doi: 10.1093/neurosurgery/47.6.134

33. Régis, J., Hayashi, M., Eupierre, L et al (2004). Gamma Knife Surgery for Epilepsy Related to Hypothalamic Hamartomas. *ActaNeurochirSuppl*, 91, 33-50

34. Rolston, D. and Chang, E. (2015). Stereotactic Laser Ablation for Hypothalamic Hamartoma. *NeurosurgClin N Am*, pp. 1-9

35. Shim, K., Park, E. and Kim, D. (2017). Endoscopic Treatment of Hypothalamic Hamartomas. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 60(3), pp.294-300.

36. Tovar-Spinoza, Z., & Choi, H. (2016). MRI-guided laser interstitial thermal therapy for the treatment of low-grade gliomas in children: a case-series review, description of the current technologies and perspectives. *Child's Nervous System*, 32(10), 1947-1956. doi: 10.1007/s00381-016-3193-0

37. Tovar-Spinoza, Z., & Choi, H. (2016). Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy: report of a series of pediatric brain tumors. *Journal Of Neurosurgery: Pediatrics*, 17(6), 723-733. doi: 10.3171/2015.11.peds15242

38. Wilfong, A., & Curry, D. (2013). Hypothalamic hamartomas: Optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. *Epilepsia*, 54, 109-114. doi: 10.1111/epi.12454

39. Xu, D., Chen, T., Hlubek, R., Bristol, R., Smith, K., & Ponce, F. et al. (2018). Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Hypothalamic Hamartomas: A Retrospective Review. *Neurosurgery*, 83(6), 1183-1192. doi: 10.1093/neuros/nyx604



**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

№-285 от 22 мая 2019г.

24 из 24

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

**Ведущий специалист по оценке
медицинских технологий**

Салпынов Ж. Л.

**Начальник отдела оценки
медицинских технологий**

Жолдасов З. К.

**Руководитель Центра
рационального использования
лекарственных
средств и медицинских технологий**

Табаров А. Б.